

综 述

特发性炎性肌病合并间质性肺病相关生物学标志物的研究进展^{*}华中科技大学同济医学院附属同济医院 柏智倩 陈余雪^{*}, 武汉 430030

关键词 特发性炎性肌病; 间质性肺病; 生物学标志物

中图分类号 R593.26

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190219

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM, 以下简称肌炎)是一种系统性的自身免疫性疾病,受累靶器官众多,其中以肺脏较为常见,肌炎合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是 IIM 死亡的主要原因之一^[1,2],因此早期诊断 ILD 对于改善肌炎患者的预后是重要的。对于拟诊或确诊为 IIM-ILD 的患者,寻找可以早期预测 ILD 发生发展、监测疾病活动度和判断预后的特异性指标是当今风湿学界医师的共同目标。充分全面地了解与之相关的生物学指标对于临床诊治肌炎相关的间质性肺炎具有重要意义。为此,笔者拟从预测 IIM-ILD 的发生到监测疾病活动度及反映预后三个方面的相关生物学指标做一个系统的阐述。

预测肌炎合并间质性肺病发生的生物学指标

肌炎抗体 是目前应用最广且较为经典用来预测肌炎并发 ILD 的一类血清学的标志物,即肌炎相关抗体(myositis associated antibodies, MAAs)及肌炎特异性抗体(myositis specific antibodies, MSAs)。相关抗体根据其促进和抑制 ILD 发生与否分为以下 2 大类。

1. 促进作用的抗体

抗 MDA5 抗体 属于 MSAs 中的重要成员,全称黑色素瘤细胞分化相关抗原 5,其靶抗原是黑色素瘤分化相关基因 5 编码的 RNA 解螺旋酶,因其首次被日本学者 Sato^[3]发现该抗体主要在无肌病性皮肌炎(clinical amyopathic dermatomyositis, CADM)患者中出现,又称为 CADM-140 抗体。早期所有关于抗 MDA 抗体的报道均发生在亚洲国家(主要是韩国和日本)的皮肌炎(dermatomyositis, DM)患者中,

相关研究^[4~6]表明抗 MDA5 阳性的肌炎患者发展为致命性的快速进展型间质性肺病(rapid progressive interstitial lung disease, RPILD)的比例明显升高。分析原因考虑抗 MDA5 抗体可以识别包括柯萨奇病毒在内的核糖核酸,可能与其参与病毒的天然免疫防御反应有关^[7]。国内学者^[8]曾对抗 MDA5 抗体在成年及幼年型 DM-ILD 中的诊断效能进行了相关的荟萃分析,共纳入相关文献 32 篇。结果显示抗 MDA5 抗体在成年 DM-RPILD(AUC=0.927, $Q^*=0.862$)的诊断效能优于慢性 ILD(AUC=0.717, $Q^*=0.667$)、幼年 DM-ILD(AUC=0.836, $Q^*=0.768$),在 CADM 亚型中优于 DM,同时在亚洲人群优于欧洲人群。因此认为抗 MDA5 抗体在诊断 IIM-ILD(尤其是 CADM-RPILD)时具有较高的特异性及灵敏度,是预测 IIM-ILD 发生的一个可靠指标。

抗 Ro-52 抗体 是 MAAs 中的一员,特异性较低,亦可出现于系统性红斑狼疮等其他结缔组织病中。但在肌炎患者血清中该抗体的检出率最高,抗 Ro-52 抗体阳性者合并 ILD 发生率较阴性者升高,在诊断 IIM 并发 ILD 有较高的灵敏度,但是相较于抗 MDA5 抗体而言其特异性、阳性预测值等偏低^[9,10]。一项来自挪威的全国范围的横断面研究显示:混合性结缔组织病患者中抗 Ro-52 抗体阳性与阴性者肺纤维化的比例分别为 58% 和 24% ($P<0.001$),其致肺纤维化的危险比达到了 4.4 ($CI:1.9 \sim 10.3$, $P<0.002$),提示抗 Ro-52 抗体与肺纤维化发生有明显相关性。可见抗 Ro-52 抗体也可作为辅助预测 IIM-ILD 发生的一项指标^[11]。

抗 ARS 抗体 即氨酰 tRNA 合成酶抗体,是一类特异性的胞质酶,参与蛋白质的合成,主要包括以抗 Jo-1 抗体为代表的 8 种相关抗体。既往研究显示抗 ARS 阳性的肌炎患者合并 ILD 的发生率高达 70%~95%^[12],提示其与 ILD 发生密切相关。抗

^{*}基金项目:同济医院临床研究领航项目(No:2019CR206);

同济医院科研基金项目(No:2018A09)

^{*}通信作者:陈余雪, E-mail:cyxofs@126.com

Jo-1 抗体曾被认为是 IIM 并发 ILD 的标志性抗体, Marie 等^[13]曾发现抗 Jo-1 抗体阳性的多发性肌炎/ 皮肤炎 (PM/DM) 患者发生 ILD 频率高达 73%, 但是相关荟萃分析却表明抗 Jo-1 抗体阳性是肌炎患者并发 ILD 的保护性因素, 即抗 Jo-1 抗体阳性的肌炎患者并发 ILD 的概率更低^[14]。因此目前抗 Jo-1 抗体对于 IIM-ILD 的发生是促进还是抑制作用仍是充满争议的, 其介导 ILD 发生的相关病理机制有待进一步去探索。

2. 抑制作用的抗体

抗 TIF1 γ 抗体 是转录中介因子 1 的家族成员之一, 又称为抗-155KDa 抗体, Targoff 等^[15]发现该抗体阳性患者均无肺间质病变发生, 认为该抗体是 ILD 发生的保护性因素。同时, 相关荟萃分析指出合并 TIF1 γ 抗体阳性的肌炎患者 ILD 的发病率较阴性者低, 但是阳性者伴发吞咽困难及恶性肿瘤的风险却明显增加, 提示此抗体可能与肿瘤的发生密切相关^[10]。

抗 NXP2 抗体 又名抗核基质蛋白 2 抗体, 其临床意义与 TIF1 γ 较为相似, 阳性者 ILD 发病率较低, 但并发肿瘤相关风险增加^[10]。

抗内皮细胞抗体 (anti-endothelial antibody, AECA) AECA 是一类以血管内皮细胞膜蛋白或吸附于其胞膜的异质性蛋白为靶抗原的自身抗体^[16], 可在多种自身免疫性疾病中出现, 尤其是以血管炎为主的疾病中。IIM 目前病因暂不明确, 但组织病理多次表明与免疫调节紊乱相关, 尤其是在 DM 患者中, 血管可能是其主要受累的靶器官, 抗体及补体引起的损害会造成灶型缺血性肌细胞坏死。有研究认为 AECA 可以作为预测 IIM-ILD 发生的一项血清标志物, 诊断的特异度和灵敏度分别达到了 86% 和 50%^[17]。刘颖等^[18]在一项纳入了 106 名肌炎患者的病例对照试验 (ILD 组 58 人, 非 ILD 组 48 人) 中得出 AECA 用于诊断 PM/DM-ILD 的敏感性和特异性分别达 62.07%、77.78%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 64.29%、76.09%。以上研究表明血清 AECA 对于 PM/DM-ILD 的发生有一定的诊断价值。

肿瘤相关抗原 (tumor associated antigens, TAAs)

这类抗原不仅可以在肿瘤细胞中表达, 在炎症细胞中也可以表达^[19]。根据杨嫒等^[20]开展的一项前瞻性研究中提到, TAAs 可能是一类较为可靠的预测 DM 并发 ILD 的临床血清学指标, 其中包括了非肺癌特异性的糖类抗原: CA125、CA153, 以及肺癌特异性的细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1), 结果表明

CA125、CA153、CYFRA21-1 在 DM 患者中的高表达均与 ILD 的发病率具有明显正相关性, 尤其是 CYFRA21-1, 可以作为 DM-ILD 的较好的指标, 其单独诊断时敏感度为 60.71%, 特异度达 84.00%, 与国内其他学者所报道的结论一致^[21]。一项大型回顾性研究结果更是证实 CA153 水平的升高使 PM/DM 并发 ILD 的相对风险增加了 17 倍 ($P = 0.006$), 此外多中心研究^[23]也证实了 CA125、CA199 两者在肺纤维化中都起到了一定的作用。因此在肌炎确诊早期筛查肿瘤标志物不仅可以帮助监测肿瘤的发生, 更可以一定程度预测 ILD 的发生与否^[22]。

血清蛋白类标志物

肺表面活性蛋白 (serum surfactant protein, SP)

目前报道过与 IIM-ILD 发生相关的 SP 主要包括 2 大类, 分别是 SP-A 和 SP-D。SP-A 和 SP-D 均是由肺泡 II 型上皮细胞分泌的, 二者是属于 C 型凝集素超家族成员中的一类蛋白, 主要作用是用来稳定肺泡表面张力, 是肺脏防御系统的一部分^[24]。既往研究报道在炎性肌病合并 ILD 的患者中, 血清 SP-D 水平是明显升高的^[25]。Chen 等^[26]对 100 例 IIM-ILD 患者与 20 例肺部感染患者, 42 例健康对照患者的 SP-A、SP-D 水平进行了相关比较分析, 结果示: ILD 组患者 SP-D 和 SP-A 水平较非 ILD 组患者明显升高, 二者联合诊断 IIM-ILD 的敏感性高达 80%, 特异性为 70.2%。而多因素分析提示 SP-A 的升高则可作为 IIM 合并 ILD 的一个独立危险因素, 对于预后的提示也有着重要的意义。因此, 血清 SP-A 及 SP-D 的水平升高在一定程度上也可预测 IIM-ILD 的发生。

单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 又称单核细胞趋化和激活因子, 属于 C-C 亚族 (β 亚族) 成员, 在 ILD 患者中 MCP-1 主要表达在肺组织的上皮细胞、血管内皮细胞及巨噬细胞, 主要是通过募集和活化单核及淋巴细胞, 同时通过促进细胞外基质沉积及成纤维细胞增殖, 从而在单核/巨噬细胞介导的肺间质纤维化中起到了重要作用^[27]。研究证实 MCP-1 在特发性肺纤维化患者肺泡上皮组织中 mRNA 及蛋白质的表达均是增加的, 在 ILD 患者中血清 MCP-1 水平也是增加的^[28,29]。陈芳等^[30]对 100 例 PM/DM-ILD 患者与 62 例肺部感染及健康对照的 MCP-1 水平进行分析显示 MCP-1 在诊断 PM/DM-ILD 的灵敏度和特异性分别为 60.7%、68.2%, 且其在鉴别肺部感染及肺间质病变方面也有一定的临床意义, 最新研究^[31]结

论与之一致。总之可以确定的是 MCP-1 在 IIM-ILD 的发病过程中发挥了重要的作用,可作为早期辅助诊断 IIM-ILD 的一项血清学指标。

细胞因子和趋化因子 IIM 作为一类自身免疫性疾病,目前其确切的病因及具体的发病机制仍未完全阐明,研究已表明细胞因子和趋化因子的调控失衡可能参与了 IIM 发生及发展^[32]。因此,通过测定血清细胞因子水平来预测 IIM 患者早期 ILD 的发生也成为目前的研究热点。最新研究表明血清中的 IL-6、IL-10、IL-18 和 IFN- β 水平在急性或亚急性起病的 IIM-ILD 患者中较对照组明显升高^[33]。此外余莲等^[34]也报道了 IL-17、IL-22 两种 Th17 分泌的细胞因子在 PM/DM-ILD 组患者中高表达也可能成为其早期诊断及疗效判定的重要参考标准之一。Kawashima 等^[35]报道胸腺激活调节趋化因子 (TARC/CCL17) 在 DM-ILD 早期发病中也是一种新的有效血清标志物。通过以上各研究可以发现,动态监测血清各项细胞因子及趋化因子的变化不失为判断 IIM 并发 ILD 的一个简易有力的辅助手段。

监测疾病活动度的相关生物学指标

KL-6 (Krebs von den Lungen-6) 其实质是一种大分子量的糖蛋白,主要在 II 型肺泡上皮和呼吸性细支气管上皮细胞表达,在细胞损伤及再生的过程中会表达增加,血清 KL-6 不仅可以反映细胞损伤,还可以反映细胞再生以及疾病的活动度^[36]。一些小样本研究已经证实了血清 KL-6 水平可以反映 IIM-ILD 患者的疾病活动度^[37],其评估结缔组织病相关间质性肺病 (connective tissue disease associated ILD, CTD-ILD) 的病情变化的生物学作用在一些大样本研究中也得到了证实, Lee 等^[38]通过乳胶免疫透射比浊法来测定血清 KL-6 水平,在一项由 549 名被确诊为 CTD 的韩国人组成的研究中得出,ILD 组的患者血清 KL-6 水平较非 ILD 组明显升高,且与半定量的肺 CT 评分呈正相关,与用力肺活量 (FVC)、一氧化碳弥散量 (DLCO) 呈负相关。一项来自日本的最新研究 (总共纳入 IIM 患者 110 例,其中 IIM-ILD 为 75 例) 显示 ILD 组血清 KL-6 水平明显高于非 ILD 组 (1120 U/mL vs 236 U/mL, $P < 0.001$), 且通过比较 ILD 患者中复发组与非复发组的 KL-6 水平,可知 KL-6 水平与病情的复发呈显著正相关性 (1870 U/mL vs 935 U/mL, $P = 0.003$), ROC 曲线及多变量 logistic 回归表明 KL-6 水平 > 1359 mg/dL 被认为是 IIM-ILD 复发的独立危险因素^[39]。因此,

检测血清 KL-6 是监测 PM/DM-ILD 患者病情活动度的一个有力指标。

肺超声 B 线 是用肺部超声来检测肺间质水肿或纤维化的一种无创无辐射的检查。HRCT 的电离辐射限制了其在 IIM-ILD 患者长期随访中的使用,尤其是在年轻女性和幼年患者群体中,因此 B 线的诊断价值日益凸显。Song 等^[40]在一项纳入了 349 例 CTD-ILD 患者的荟萃分析中得出 B 线与 HRCT 的纤维化程度有良好的相关性,诊断肺纤维化具有较高的准确性及敏感性,研究也表明在抗合成酶综合征患者中 B 线数目和 HRCT 的磨玻璃样改变有着明显的正相关性^[41]。虽然 B 线不能区分早期炎症期和慢性纤维化期,但多篇文献报道联合使用 B 线数目及 HRCT、KL-6 等在监测 IIM-ILD 患者肺部进展情况中已经发挥了巨大的临床实效^[42,43]。综上所述,肺超声 B 线数目是评估 IIM-ILD 病情活动度一个极具潜力的指标,值得临床上进一步应用及总结。

血清蛋白类

1. 铁蛋白 (Ferritin) 铁蛋白也是 IIM 合并急性或亚急性间质性肺病 (acute interstitial lung disease/subacute interstitial lung disease, AIP/SIP) 发病过程中一个急性时相反应蛋白,在病情发生发展过程中可能发挥了重要的病理生理学作用。有研究铁蛋白在 PM/DM 患者中的早期升高不仅预示了急性或亚急性 ILD 的发生,在判断疾病活动性特别是 ILD 病情严重程度方面也有重要的临床意义^[5]。相关报道也肯定了铁蛋白在监测 RPILD 病情活动度的作用,尤其是在抗 MDA5 阳性的 DM-ILD 患者中^[44]。

2. 颗粒蛋白前体 (Progranulin, PGRN) PGRN 是一种由 7.5 个半胱氨酸富集序列组成的胞外糖蛋白,属于多效调节因子,主要表达在上皮细胞、淋巴细胞及软骨细胞等^[45]。Tanaka 等^[46]通过使用酶联免疫吸附法测定血清 PGRN 水平,分析了它在 DM-AIP/SIP、慢性间质性肺病、PM 及健康对照等不同组间的差异,发现 DM-A/SIP 组 PGRN 水平明显高于其他组,且与其疾病活动度及预后密切相关。所以 PGRN 在评估 DM-ILD 患者疾病活动度方面可能是一种有用的生物学指标。

中性粒淋巴细胞比率和血小板淋巴细胞比率 (neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio, NLR and PLR) 作为预测全身炎症反应的指标,目前已广泛被应用于监测感染、肿瘤、心血管等方面的疾病。基于此,国内学者曾对 NLR 及 PLR 在

IIM 患者肺部病情评估作用进行了相关研究,结果表明 NLR 和 PLR 与 DM-ILD 患者疾病活动度存在明显相关性,不失为判断病情变化的一个经济简便的测量指标^[47]。

其他 包括经典炎性指标:血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)等,用于判断 ILD 病情变化而言灵敏度高,但特异性偏低。

判断预后的生物学标记物

肌炎抗体 抗 MDA5 抗体可以预测 RPILD 的发生,其滴度的高低还决定了 IIM-ILD 的预后,研究表明高滴度的抗 MDA5 抗体可以通过介导 RPILD 发生加速 DM 患者的死亡,而低滴度的抗 MDA5 抗体阳性者与抗 MDA5 抗体阴性者的预后方面比较未见明显差异^[48]。抗 ARS 抗体阳性者易合并慢性 ILD 的发生,且多数患者对激素治疗敏感,其在 PM/DM-ILD 中出现则提示预后相对较好^[49]。

高迁移率族蛋白-1(HMGB1) 被认为是一种 DNA 结合蛋白,作为辅助因子协助体细胞进行转录,在固有免疫和适应性免疫中都发挥了重要作用^[50]。有文献报道 HMGB1 单独诊断 IIM-ILD 时灵敏度和特异度分别达 84.6% 和 89% (cut off 值 > 14.5 ng/mL),且 HMGB1 水平与 PM/DM-ILD 的生存情况密切相关,提示其可能是诊断 ILD 发生以及评估预后的一个重要观察指标^[51]。

CD163 首次作为一种清道夫受体被发现,主要表达在活化的巨噬细胞和单核细胞表面^[52]。Enomoto^[53] 等通过比较不同水平 sCD163 对 PM/DM-ILD 患者预后的影响,结果显示高水平的 CD163 患者预后明显更差,提示 sCD163 可能是与预后显著相关的一种潜在生物学标志物,由于 CD163 的升高一定程度代表了巨噬细胞的活化,这也间接表明巨噬细胞的活化可能在 DM/PM-ILD 发病过程中发挥了重要作用,这与先前研究结果也完全一致^[54]。

总结与展望

肺间质病变是导致炎性肌病死亡的一个重要并发症之一,如上所述,目前已有大量研究报道了用来预测 ILD 发生、监测病情活动、判断预后的生物学指标,且多项研究表明联合应用两种及以上生物学指标将大大提高诊断价值。因此全面了解与 ILD 发生发展相关的危险因素对于改善此类患者临床预后至关重要。考虑到肌炎发病率相对较低,相关研究多

以小样本及回顾性研究为主,未来仍需要开展更多的大样本前瞻性的研究,从而更好地去探索出灵敏度和特异度更高的生物学指标。因为这不仅可以帮助早期指导治疗及时进行干预,同时这些标志物也将成为后续纳入研究的治疗靶点,以便于我们可以更好地去探索 IIM-ILD 的发病机制以及研发新型的靶向药物。

参考文献

- 1 Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis[J]. Eur Respir J, 2003, 22(2):245-250.
- 2 Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V, et al. Interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathy[J]. Curr Rheumatol Rev, 2010, 6(2):108-119.
- 3 Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(5):1571-1576.
- 4 Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(9):1726-1733.
- 5 Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(9):1713-1719.
- 6 Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(8):1316-1324.
- 7 Takeuchi O, Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition[J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(1):17-22.
- 8 王怡, 李颖, 李升锦. 抗 MDA5 抗体对成年及幼年型皮肌炎合并间质性肺病诊断效能的 meta 分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(1):46-52.
- 9 Dugar M, Cox S, Limaye V, et al. Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity[J]. Postgrad Med J, 2010, 86(1012):79-82.
- 10 Li L, Wang H, Wang Q, et al. Myositis-specific autoantibodies in dermatomyositis/polymyositis with interstitial lung disease[J]. J Neurol Sci, 2019, 397:123-128.
- 11 Gunnarsson R, El-Hage F, Aalokken TM, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(1):103-108.
- 12 Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers and treatment[J]. Curr Rheumatol Rep, 2012, 14(3):264-274.
- 13 Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(5):800-808.
- 14 Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9):883-891.
- 15 Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11):3682-3689.
- 16 Youinou P, Jamin C. The miscellany of anti-endothelial cell autoantibodies[J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(2):119-120.
- 17 DCruz D, Keser G, Khamashta MA, et al. Antiendothelial cell antibodies in inflammatory myopathies: distribution among clinical and

- serologic groups and association with interstitial lung disease [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(1):161-164.
- 18 刘颖,梅焕平,吴云娟,等. 抗内皮细胞抗体在多发性肌炎/皮肌炎合并间质性肺疾病中的应用[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(3): 278-280.
 - 19 Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 6(1):42-47.
 - 20 杨娜,郝景程,陈媛,等. 肿瘤相关标志物在皮肌炎合并间质性肺病患者中的意义[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(2):195-199.
 - 21 徐杰,周贤梅. 皮肌炎合并间质性肺疾病 23 例临床分析[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(23):1-3.
 - 22 Lim CH, Tseng CW, Lin CT, et al. The clinical application of tumor markers in the screening of malignancies and interstitial lung disease of dermatomyositis/polymyositis patients: A retrospective study [J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6:2050312118781895.
 - 23 Maher TM, Oballa E, Simpson JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multi-centre PROFILE cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(12): 946-955.
 - 24 Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(3):252-257.
 - 25 Ihn H, Asano Y, Kubo M, et al. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(11):1268-1272.
 - 26 Chen F, Shu XM, Wang DX, et al. Surfactant proteins-A and D as important serum markers for interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(31):2182-2185.
 - 27 Rose CE, Jr, Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung [J]. *Microcirculation*, 2003, 10(3-4):273-288.
 - 28 Antoniadou HN, Neville-Golden J, Galanopoulos T, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 mRNA in human idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(12): 5371-5375.
 - 29 Suga M, Iyonaga K, Ichiyasu H, et al. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14(2):376-382.
 - 30 Chen F, Shu XM, Wang DX, et al. Measurement and clinical significance of serum monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, 44(2):204-208.
 - 31 Wu CY, Li L, Zhang LH. Detection of serum MCP-1 and TGF-beta1 in polymyositis/dermatomyositis patients and its significance [J]. *Eur J Med Res*, 2019, 24(1):12.
 - 32 Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2(3):216-224.
 - 33 Chen M, Quan C, Diao L, et al. Measurement of cytokines and chemokines and association with clinical severity of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(6):1334-1341.
 - 34 余莲,陈金烟,马小美,等. Th17 相关细胞因子在肌炎合并间质性肺病中的表达及临床意义[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(10):891-895.
 - 35 Kawashima T, Tada Y, Asano Y, et al. Serum TARC/CCL17 levels are increased in dermatomyositis associated with interstitial lung disease [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 60(1):52-54.
 - 36 Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases [J]. *Respir Investig*, 2012, 50(1):3-13.
 - 37 Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(4):257-262.
 - 38 Lee JS, Lee EY, Ha YJ, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):58.
 - 39 Takanashi S, Nishina N, Nakazawa M, et al. Usefulness of serum Krebs von den Lungen-6 for the management of myositis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019. Epub ahead of print.
 - 40 Song G, Bae SC, Lee YH. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1):11-16.
 - 41 Pinal Fernandez I, Pallisa Nunez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Correlation of ultrasound B-lines with high-resolution computed tomography in antisynthetase syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(3): 404-407.
 - 42 Wang Y, Gargani L, Barskova T, et al. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):206.
 - 43 Wang Y, Chen S, Lin Z, et al. Imaging and serum biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: correlation between lung ultrasound B-lines and KL-6 levels [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4):573-575.
 - 44 Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7):1354-1360.
 - 45 He Z, Bateman A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(10):600-612.
 - 46 Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. Serum progranulin levels are elevated in dermatomyositis patients with acute interstitial lung disease, predicting prognosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:27.
 - 47 Yang W, Wang X, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465:11-16.
 - 48 Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, et al. Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis [J]. *Respir Investig*, 2018, 56(6):464-472.
 - 49 Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Respir Med*, 2016, 121: 91-99.
 - 50 Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(4):195-202.
 - 51 Shu X, Peng Q, Lu X, et al. HMGB1 May Be a Biomarker for Predicting the Outcome in Patients with Polymyositis /Dermatomyositis with Interstitial Lung Disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161436.
 - 52 Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor [J]. *Nature*, 2001, 409(6817):198-201.
 - 53 Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, et al. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):9.
 - 54 Peng QL, Zhang YL, Shu XM, et al. Elevated Serum Levels of Soluble CD163 in Polymyositis and Dermatomyositis: Associated with Macrophage Infiltration in Muscle Tissue [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(6): 979-987.