



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.023

· 继续教育园地 ·

特发性炎性肌病合并肺间质病变的生物标志物研究进展

黄敏慧 徐晓晓 李懿莎

[摘要] 特发性炎性肌病(IIM)是一组以骨骼肌炎症为特征的自身免疫性疾病。肺间质病变(ILD)是 IIM 最常见的并发症,也是 IIM 患者死亡的主要原因。IIM-ILD 的治疗反应及预后差异大,其治疗取决于 ILD 的严重与进展程度。因此了解 IIM-ILD 的危险因素,对于预测 ILD 的发展、预后及选择治疗方案非常重要。IIM 患者可检出多种自身抗体,其中抗合成酶抗体(ASA)、抗黑色素瘤分化相关基因(MDA5)抗体与 ILD 密切相关,涎液化糖链抗原(KL-6)、铁蛋白、肺表面活性蛋白 D(SP-D)、B 淋巴细胞刺激因子(BAFF)等生物标志物对预测 ILD、监测疾病活动、评估疗效及预后等方面有重要作用。本文对近年来 IIM-ILD 相关生物标志物的研究进展进行综述。

[关键词] 特发性炎性肌病; 肺间质病变; 生物标志物

[中图分类号] R593.26 **[文献标识码]** A

特发性炎性肌病(IIM)是一组可累及多个器官系统的弥漫性结缔组织病^[1]。成人 IIM 分为皮肌炎(DM)、多肌炎(PM)、免疫介导坏死性肌病(IMNM)、包涵体肌炎(IBM)、无肌病性皮肌炎(ADM)5 个亚型^[2]。肺间质病变(ILD)是 IIM 最常见的肌肉外脏器受累,在 PM/DM 患者中,ILD 的全球患病率为 41%^[3]。约 60% IIM 患者主要死亡原因是 ILD 引起的呼吸衰竭^[4]。因此早期发现 ILD,对于及时治疗、改善预后至关重要^[5]。本文旨在对 ILD 相关生物标志物进行综述,阐述其临床意义。

一、自身抗体

1. 抗合成酶抗体(ASA):主要包括抗组氨酰-tRNA 合成酶(Jo-1)抗体、抗丙氨酰-tRNA 合成酶(PL-12)抗体、抗苏氨酰-tRNA 合成酶(PL-7)抗体等。约 30% DM 患者 ASA 阳性^[6],抗 Jo-1 抗体在 IIM 中的阳性率为 20%~30%^[7]。约 51%~100% 的抗合成酶抗体综合征(ASS)患者合并 ILD,部分以 ILD 为首表现^[7],约 8.9% 的 ASS-ILD 患者可发展为快速进展性 ILD(RP-ILD)^[8]。在 ASA-ILD 中抗 Jo-1 抗体阳性率约 50%,其中高达 90% 患者合并 ILD,抗 Jo-1 抗体阳性患者 ILD 预后较好,1 年生存率可达 96.5%,RP-ILD 的发生率低^[8]。抗 Jo-1 抗体滴度与 ILD 严重程度之间的关系尚存争议。也有研究显示,治疗后,抗体滴度随着疾病好转而降低,甚至转阴^[9]。有研究显示,抗体滴度不能预测治疗效果及生存率^[10]。ILD 是抗 PL-7/PL-12 抗体患者最常见的首表现,快速进展、预后差^[7]。抗 PL-7 抗体阳性患者 RP-ILD 发生率约为 19.4%,其预后较差,一年生存率为 86.4%^[8]。

2. 抗黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)抗体:MDA5 可诱导 I 型干扰素(IFN)和其他炎症因子产生,从而发挥抗病毒作用,

因此病毒感染可能诱发 IIM 患者抗 MDA5 抗体^[11]。抗 MDA5 抗体阳性率约为 13%~37%,ILD 是抗 MDA5 抗体阳性 IIM 患者最常见的脏器受累,高达 88% 的抗 MDA5 抗体阳性患者合并 ILD^[3,6],且约 38.5% 的抗 MDA5 抗体阳性 IIM 患者发展为 RP-ILD,该抗体预测 RP-ILD 的特异度为 86%、敏感度为 77%^[12]。抗 MDA5 抗体阳性的 IIM-ILD 患者 6 个月死亡率高达 33%~66%^[11]。在 ADM-ILD 患者中,抗体滴度与死亡风险呈正相关^[13]。抗体滴度与肺部高分辨 CT(HRCT)评分呈正相关,当抗 MDA5 抗体滴度 > 500 U/ml 时,提示治疗效果不佳,易出现急性进展,甚至死亡;而抗体滴度水平低时,对于治疗的反应较好^[14]。治疗后抗体滴度水平明显下降,甚至转阴^[15]。

3. 抗 Ro-52 抗体:约 74.7% 抗 MDA5 抗体阳性 CADM-ILD 患者存在抗 Ro-52 抗体,且合并该抗体时更易进展为 RP-ILD,结合抗 MDA5 抗体水平和抗 Ro-52 抗体状态有助于预测患者的预后^[16]。约 59% ASS 患者可检测到抗 Ro-52 抗体,当二者共存时,RP-ILD 的风险增高^[8]。另有研究显示,抗 Jo-1 抗体阳性患者合并抗 Ro-52 抗体不增加 ILD 风险;但在治疗过程中,抗 Ro-52 抗体阳性患者更易出现病情恶化,生存率明显下降^[17]。

二、涎液化糖链抗原(KL-6)

KL-6 主要在 II 型肺泡上皮细胞表面表达,当 II 型肺泡细胞损伤及再生时,细胞表面 KL-6 释放至血清及肺泡液^[18]。KL-6 有助于 ILD 的早期诊断。当 KL-6 > 461.5 U/ml 时,诊断 ILD 的敏感度为 70.2%、特异度为 73.9%^[19]。KL-6 与肺功能呈负相关^[10],与肺部超声及 HRCT 病变程度和范围呈正相关^[18],当 KL-6 > 625 U/ml 时,判断 ILD 复发的敏感度为 88%、特异度为 89%^[20]。Gono 等^[21]开发了 MCK 模型(抗 MDA5 抗体、C 反应蛋白、KL-6),当 3 种危险因素同时存在时,提示死亡率 > 50%。

三、肺表面活性蛋白 D(SP-D)

SP-D 主要在肺泡上皮细胞表达,可调节肺泡表面活性物质

作者单位:410005 长沙,中南大学湘雅医院风湿免疫科 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院)(黄敏慧、徐晓晓、李懿莎)

通讯作者:李懿莎,E-mail:liyisha@csu.edu.cn

的脂质水平。当肺组织受损、Ⅱ型肺泡细胞再生或空气-血液屏障完整性被破坏时,SP-D 从肺组织中释放,渗漏到外周血中^[22]。IIM-ILD 患者 SP-D 较高,而 SP-D 高的 ILD 患者肺功能较差;SP-D > 110 ng/ml 时,肺部 HRCT 评分明显升高^[23]。SP-D 对于 IIM-ILD 患者的预后尚存争议。有研究显示,在初始治疗 4 周内 SP-D 水平较基线升高 1.75 倍,提示 IIM-ILD 预后不佳^[23];另有研究显示,在抗 MDA5 抗体阳性未存活的 ILD 患者中,SP-D 无明显升高,且 ASA-ILD 患者 SP-D 的水平较抗 MDA5 抗体患者高,而抗 MDA5 抗体及 ASA 均为阴性的 ILD 患者,SP-D > 127.6 ng/ml 的患者死亡率更高^[22]。

四、铁蛋白

铁蛋白由单核/巨噬细胞、肝细胞、kupffer 细胞产生。在炎症状态下,过量的铁蛋白从受损的细胞内渗漏到外周,介导炎症^[24]。铁蛋白可预测急性/亚急性间质性肺炎(A/SIP),DM-A/SIP 患者铁蛋白升高,且铁蛋白 > 500 ng/ml 的 DM-ILD 患者 A/SIP 的发生率较高,当铁蛋白 > 1 500 ng/ml 时,患者 6 个月累计生存率仅 28.6%^[24]。在抗 MDA5 抗体阳性 IIM 患者中,RP-ILD 患者铁蛋白升高,其中死亡患者升高更明显,当 RP-ILD > 828 ng/ml 时提示 RP-ILD 患者预后不佳^[15]。在抗 MDA5 抗体阳性患者中,当血清铁蛋白 > 636 ng/ml 时,患者死亡风险明显升高^[13]。抗 MDA5 抗体阳性合并 RP-ILD 患者,治疗有效者铁蛋白水平显著降低^[15]。

五、白介素(IL)

IL-18 可增强先天性免疫反应,在 DM-ILD 患者血清中升高明显,且与铁蛋白呈正相关^[25]。IL-18 与抗 MDA5 抗体水平呈正相关,提示 IL-18 可能在抗 MDA5 抗体阳性患者 ILD 发展中起关键作用;IL-18 在 A/SIP 患者中升高明显,提示高水平 IL-18 预后不良,在 DM/CADM 亚型中血清 IL-6、IL-10 水平与 A/SIP 相关^[26]。

六、B 淋巴细胞刺激因子(BAFF)

BAFF 是主要由单核/巨噬细胞分泌,可与 B 淋巴细胞表面的受体结合,在 B 淋巴细胞的活化、分化和存活中发挥作用。IIM-ILD 患者 BAFF 明显升高,且 BAFF 升高者更易发展为 RP-ILD,在抗 MDA5 抗体阳性患者中 BAFF 升高尤为明显,治疗后水平下降,与抗 MDA5 抗体滴度变化一致^[27]。有研究表明,在 IIM-ILD 中 BAFF 水平与抗 Jo-1 抗体水平间存在关联,且与疾病活动度呈正相关^[9]。但目前关于 BAFF 与 IIM-ILD 预后的研究较少。

七、其他

1. CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋巴细胞:IIM-ILD 患者外周血 CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋巴细胞水平较非 ILD 患者高,且与肺部 HRCT 评分及肺功能存在显著相关性。CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋巴细胞在外周血单个核细胞中的比例增加,当比例 > 30% 时,IIM-ILD 患者 6 个月死亡率可达 47%。在抗 MDA5 抗体阳性 IIM 患者中,CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋巴细胞分泌 IL-21,促进肺成纤维细胞增殖,使用 IL-21 单克隆抗体及 JAK 抑制剂可抑制 CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋

巴细胞的促纤维化作用^[28]。抗 MDA5 抗体阳性 IIM 常合并外周淋巴细胞减少症,但外周血中 CD4⁺ CXCR4⁺ T 淋巴细胞比例较高,且与 ILD 严重程度相关^[11]。

2. 可溶性 CD163(sCD163):CD163 是表达于活化单核/巨噬细胞表面的受体,在炎症状态下,CD163 从活化的巨噬细胞表面脱落,释放到外周血中^[29]。在 IIM 患者中 sCD163 升高,IIM-ILD 患者的肺组织免疫组化分析结果显示,肺间隙中可见大量 CD163 阳性巨噬细胞,且在 RP-ILD 患者肺组织中 CD163 阳性巨噬细胞数量显著高于慢性 ILD^[30],死亡患者浸润程度更明显^[29]。IIM-ILD 患者 sCD163 水平高,但与抗 MDA5 抗体、ASA 及其他抗体阳性 ILD 患者相比,sCD163 无显著差异;sCD163 水平增高与 ILD 不良预后相关,当 sCD163 > 800 ng/ml 时,死亡率显著增加^[29]。

3. 干扰素(IFN):主要分为 IFN- α 、IFN- β 及 IFN- γ 3 类,三者的信号通路相似。IFN- γ 与 DM-ILD 的肺部 HRCT 评分呈正相关,高水平 IFN- γ 常提示 RP-ILD 可能^[31]。MDA5 是一种 I 型 IFN 诱导基因,与 ASA 阳性 IIM-ILD 相比,抗 MDA5 抗体阳性患者 IFN- α 异常激活,ILD 改善后 IFN- α 下降^[32]。在抗 MDA5 抗体阳性 ILD 患者中,非免疫细胞(如肺泡上皮细胞)分泌产生 IFN- β 并促进 IFN- α 产生,二者协同刺激激活单核/巨噬细胞^[33]。

4. CC 趋化因子配体 18(CCL18):主要由肺泡巨噬细胞和滤泡状树突细胞产生,还可促进纤维化。CCL18 刺激成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,产生胶原蛋白,有助于组织修复^[34]。在 IIM-ILD 患者肺泡灌洗液中 CCL18 的水平较正常人显著升高,且与肺部 HRCT 评分呈正相关;死亡患者肺泡灌洗液中 CCL18 水平较存活者高^[35]。

5. 甘露糖受体(MR):主要由巨噬细胞表达,在抗原摄取和呈递、调节巨噬细胞活化和转运中起着重要作用。MR 的细胞外部分在金属蛋白酶作用下,蛋白水解脱落到细胞外^[36]。IIM 患者可溶性 MR(sMR)升高,且 IIM-ILD 患者升高更明显,与肺功能呈负相关。当 sMR > 792.75 ng/ml 时,预测 RP-ILD 的敏感度为 69%、特异度为 83.5%^[36]。在抗 MDA5 抗体阳性 IIM-ILD 患者中,当 sMR > 745 ng/ml 时,200 天的死亡率明显升高^[37]。

6. 几丁质酶 3 样蛋白 1(YKL-40):可刺激成纤维细胞生长,促进组织纤维化。ILD 患者肺泡内巨噬细胞及肺泡上皮细胞 YKL-40 表达增强,提示纤维化作用增强^[38]。IIM-ILD 患者 YKL-40 显著升高,当 YKL-40 > 55.9 μ g/L 时,诊断 ILD 的敏感度为 91%、特异度为 72%^[39]。在抗 MDA5 抗体阳性 IIM 患者中,RP-ILD 患者 YKL-40 显著升高,当 YKL-40 > 80 ng/ml 时,诊断 RP-ILD 的敏感度为 51.2%、特异度为 82.8%,此时 RP-ILD 患者 6 个月生存率仅为 67%^[40]。

7. 半乳糖凝集素-3(galectin-3):可通过诱导单核/巨噬细胞分化,干扰树突状细胞功能,调节 T 淋巴细胞凋亡等作用^[41]。galectin-3 在 IIM-ILD 肺组织中炎症细胞和纤维化组织中表达。IIM 患者 galectin-3 水平显著升高,且与疾病活动呈正相关,而 IIM-ILD 的患者升高更明显,且 A/SIP 患者 galectin-3 水平显著高于慢性 ILD 患者,galectin-3 与肺部 HRCT 评分及肺功能显著相关,且治疗后 galectin-3 水平显著降低^[42]。

8. 肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)是常见的肿瘤标志物,在

多种恶性肿瘤中过度表达。CEA 水平升高在 CADM 患者中常见,且在 ILD 患者中升高更明显,与血清铁蛋白水平及肺部 HRCT 评分均呈正相关,CEA 水平 $>5.0 \mu\text{g/L}$ 是 RP-ILD 的独立危险因素,CEA 水平 $>8.75 \mu\text{g/L}$ 时 IIM-ILD 患者累积生存率明显降低^[43]。另有研究示细胞角蛋白(Cyfra21-1)水平升高与 CADM-ILD 相关,而 A/SIP 患者 CEA 水平明显升高^[44]。

八、总结

ILD 是 IIM 最常见的脏器受累,ILD 的严重程度是患者生存的主要决定因素。除肺部 HRCT 及肺功能外,风湿科、呼吸科及相关学科医务人员应重视 IIM-ILD 的生物标志物检测,以更全面评估患者病情、治疗效果及预后。

参 考 文 献

- [1] 夏邢宇,高名士,朱雯华.特发性炎性肌病的分子病理研究进展[J].临床内科杂志,2023,40(3):145-148.
- [2] 李筱薇,李雨薇,孙莉,等.特发性炎性肌病不同亚型临床特征、肌电抗体谱、心电图的差异化表现[J].疑难病杂志,2023,22(5):515-519.
- [3] Sun KY,Fan Y,Wang YX,et al. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020[J]. Semin Arthritis Rheum,2021,51(1):175-191.
- [4] Woo JH,Kim YJ,Kim JJ,et al. Mortality factors in idiopathic inflammatory myopathy:focusing on malignancy and interstitial lung disease[J]. Mod Rheumatol,2013,23(3):503-508.
- [5] 潘蕾,谢娟,李嘉欣,等.特发性炎性肌病的评估与监测[J].临床内科杂志,2023,40(3):148-151.
- [6] Gono T,Kuwana M. Current understanding and recent advances in myositis-specific and associated autoantibodies detected in patients with dermatomyositis[J]. Expert Rev Clin Immunol,2020,16(1):79-89.
- [7] Opinc AH,Makowska JS. Antisynthetase syndrome-much more than just a myopathy[J]. Semin Arthritis Rheum,2021,51(1):72-83.
- [8] Shi JL,Li SS,Yang HB,et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies[J]. J Rheumatol,2017,44(7):1051-1057.
- [9] Kryšůtková O,Hulejová H,Mann HF,et al. Serum levels of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) correlate with anti-Jo-1 autoantibodies levels and disease activity in patients with anti-Jo-1 positive polymyositis and dermatomyositis[J]. Arthritis Res Ther,2018,20(1):158.
- [10] Zamora AC,Hoskote SS,Abascal-Bolado B,et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome[J]. Respir Med,2016,118(1):39-45.
- [11] Wu Wanlong,Guo Li,Fu Yakai,et al. Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2021,60(2):293-304.
- [12] Chen ZY,Cao MS,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.
- [13] Lian XY,Zou J,Guo Q,et al. Mortality Risk Prediction in Amyopathic Dermatomyositis Associated With Interstitial Lung Disease: The FLAIR Model[J]. Chest,2020,158(4):1535-1545.
- [14] Cao H,Pan M,Kang YQ,et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2012,64(10):1602-1610.
- [15] Gono T,Sato S,Kawaguchi Y,et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford),2012,51(9):1563-1570.
- [16] Xu AT,Ye Y,Fu Q,et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford),2021,60(7):3343-3351.
- [17] Marie I,Hatton PY,Dominique S,et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo-1-positive patients with anti-Ro52 antibody[J]. Semin Arthritis Rheum,2012,41(6):890-899.
- [18] Wang Yukai,Chen Shaoli,Lin Jianqun,et al. Lung ultrasound B-lines and serum KL-6 correlate with the severity of idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford),2020,59(8):2024-2029.
- [19] Hu CJ,Wu CY,Yang EH,et al. Serum KL-6 is associated with the severity of interstitial lung disease in Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. Clin Rheumatol,2019,38(8):2181-2187.
- [20] 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),2019,58(6):1034-1039.
- [21] Gono T,Masui K,Nishina N,et al. Risk Prediction Modeling Based on a Combination of Initial Serum Biomarker Levels in Polymyositis/Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease[J]. Arthritis Rheumatol,2021,73(4):677-686.
- [22] 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):e0234523.
- [23] Arai S,Kurasawa K,Maezawa R,et al. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol,2013,23(5):872-883.
- [24] 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.
- [25] Gono T,Kawaguchi Y,Sugiura T,et al. Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis; potential contribution to development of interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford),2010,49(10):1878-1881.
- [26] Chen M,Qian 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.
- [27] Matsushita T,Kobayashi T,Kano M,et al. Elevated serum B-cell activating factor levels in patients with dermatomyositis: Association with interstitial lung disease[J]. J Dermatol,2019,46(12):1190-1196.
- [28] Wang KW,Zhao JF,Chen ZW,et al. CD4⁺ CXCR4⁺ T cells as a novel prognostic biomarker in patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford),2019,58(3):511-521.
- [29] 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.
- [30] Zuo Y,Ye LF,Liu M,et al. Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford),2020,59(10):2829-2837.
- [31] Ishikawa Y,Iwata S,Hanami K,et al. Relevance of interferon-gamma in pathogenesis of life-threatening rapidly progressive interstitial lung disease in patients with dermatomyositis[J]. Arthritis Res Ther,2018,20(1):240.
- [32] Sugiyama Y,Yoshimi R,Tamura M,et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. Arthritis Res Ther,2018,20(1):7.
- [33] Gono T,Okazaki Y,Kuwana M. Antiviral proinflammatory phenotype of monocytes in anti-MDA5 antibody-associated interstitial lung disease[J]. Rheumatology (Oxford),2022,61(2):806-814.
- [34] Chenivresse C,Tsicopoulos A. CCL18-Beyond chemotaxis[J]. Cytokine,2018,109:52-56.
- [35] He XW,Luo QZ,Shang Y,et al. Expression and clinical significance of CCL18 in bronchoalveolar lavage fluid of connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2019,99(38):2976-2981.
- [36] Shen YW,Zhang YM,Huang ZG,et al. Increased Levels of Soluble CD206 Associated with Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Patients with Dermatomyositis[J]. Mediators Inflamm,2020,2020:7948095.
- [37] Horie Y,Suzuki Y,Fujisawa T,et al. Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis associated ILD[J]. Rheumatology (Oxford),2019,58(12):2143-2152.
- [38] Hozumi H,Fujisawa T,Enomoto N,et al. Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease[J]. J Rheumatol,2017,44(9):1394-1401.
- [39] Gao MZ,Wei YY,Xu QW,et al. Elevated serum YKL-40 correlates with clinical characteristics in patients with polymyositis or dermatomyositis[J]. Ann Clin Biochem,2019,56(1):95-99.
- [40] Jiang LL,Wang YL,Peng QL,et al. Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. Clin Rheumatol,2019,38(6):1655-1663.
- [41] de Oliveira FL,Gatto M,Bassi N,et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases[J]. Exp Biol Med (Maywood),2015,240(8):1019-1028.
- [42] Watanabe E,Kato K,Gono T,et al. Serum levels of galectin-3 in idiopathic inflammatory myopathies: a potential biomarker of disease activity[J]. Rheumatology (Oxford),2021,60(1):322-332.
- [43] Zhu DX,Qiao JJ,Tang SL,et al. Elevated carcinoembryonic antigen predicts rapidly progressive interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford),2021,60(8):3896-3903.
- [44] Gan YZ,Zhang LH,Ma L,et al. Risk factors of interstitial lung diseases in clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Chin Med J (Engl),2020,133(6):644-649.

(收稿日期:2023-03-05)

(本文编辑:李昊阳)