

# 生物制剂在儿童结缔组织病相关间质性肺病中的应用研究进展

龚玲\*, 舒畅#

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月20日

## 摘要

间质性肺病(ILD)可源于多种不同病因, 较常见于结缔组织病(CTD)的肺部并发症, 这类并发症可统称为结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)。在儿童患者中, CTD-ILD早期症状不明显, 容易被忽视, 可能进展为肺纤维化, 从而降低患儿生存质量、影响预后。目前儿童CTD-ILD尚无明确统一的诊疗指南, 但多数研究者认为对于激素联合免疫抑制剂治疗效果欠佳或无效的CTD-ILD患儿, 生物制剂将是一种安全有效的治疗选择, 且可延缓病情进展及肺功能的恶化。本文总结了现有的生物制剂在成人及儿童CTD-ILD的相关研究, 为其在儿童CTD-ILD中的进一步应用提供参考依据。

## 关键词

结缔组织病, 间质性肺病, 生物制剂, 儿童

## Research Progress of Biologics and Antifibrosis Therapy in Children with Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease

Ling Gong\*, Chang Shu#

Department of Respiration Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 龚玲, 舒畅. 生物制剂在儿童结缔组织病相关间质性肺病中的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2305-2312. DOI: 10.12677/acm.2023.132322

## Abstract

Interstitial lung disease (ILD) can be derived from many different etiologies, and is common in the lung complications of connective tissue disease (CTD), which can be collectively referred to as connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). In children, the early symptoms of CTD-ILD are not obvious and easy to be ignored, which may lead to the progression of pulmonary fibrosis, reduce the quality of life of children and affect the prognosis. At present, there are no clear and unified guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric CTD-ILD, but most researchers believe that biologics will be a safe and effective treatment option for children with poor or ineffective glucocorticoids combined immunosuppressor on CTD-ILD, and can delay the progression of the disease and the deterioration of lung function. In this paper, the relevant studies of existing biologics in adult and children CTD-ILD were summarized, in order to provide reference for their further application in pediatric CTD-ILD.

## Keywords

Connective Tissue Disease, Interstitial Lung Disease, Biologics, Children

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一类累及全身多系统、多器官的自身免疫性疾病, 儿童CTD相关肺损害主要包括间质性肺病、胸膜受累、气道受累、弥漫性肺泡出血、肺动脉高压和肺栓塞等, 其中间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是其最常见且严重的并发症之一[1]。结缔组织病相关间质性肺病(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)在儿童患者中多见于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、幼年皮肌炎(juvenile dermatomyositis, JDM)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSC)、混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)与 ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)等[2]。CTD-ILD 在儿童患者中并不少见, 但目前尚无明确的发病率报道, 其肺功能的恶化可能会加速患儿病情进展、降低生活质量、增加死亡率等。现阶段针对儿童 CTD-ILD 尚无明确统一的诊断及治疗指南, 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会建议[2] CTD 患儿可参照儿童 ILD 标准临床诊断 CTD-ILD, 治疗主要以控制原发病、改善肺功能、延缓肺纤维化为主, 其一线治疗是糖皮质激素联合免疫抑制剂。有学者认为激素联合免疫抑制剂治疗效果欠佳或无效的 CTD-ILD 患儿可选择生物制剂, 但目前对各类生物制剂的安全应用仍在探索中, 本文结合现有国内外文献报道, 就生物制剂在儿童 CTD-ILD 中的应用研究现状进行综述, 为其临床药物治疗提供参考价值。

## 2. CTD-ILD 的发病机制

CTD-ILD 的发病机制尚不十分明确, 目前考虑与免疫、环境、遗传等因素相关[3]。固有免疫和适应

性免疫在 CTD-ILD 的发病中起着重要作用。研究表明在 CTD-ILD 患者的肺组织中可见 B 细胞广泛浸润[4], 且 T 细胞也可释放致纤维化介质, 刺激成纤维化细胞并启动纤维化反应[5]; Toll 受体(TLR)联系固有免疫和适应性免疫, 可促进组织修复及纤维化, 因此也被认为是 ILD 进展的标志[6]。自身抗体同样在免疫反应中发挥作用, 参与 CTD-ILD 的发病机制, 且与病程和严重程度有关[7]。环境因素(如感染、药物、化学刺激等) [3]可引起机体炎性反应, 炎症细胞进入肺间质和肺泡腔, 造成肺上皮细胞反复损伤及异常修复, 从而使肺成纤维细胞和肌成纤维细胞聚集和活化, 造成细胞外基质的沉积与改变, 多种细胞及细胞成分的相互作用共同决定 ILD 和纤维化的进展趋势。Newton 等[8]发现在 ILD 患者中端粒相关基因出现杂合突变, Juge 等的研究[9]表明 MUC5B 启动子变异是肺纤维化的遗传危险因素, 与 CTD-ILD 的肺功能恶化和生存率相关。也有报道总结其他遗传位点和基因(如 TERC、TERT、DRB、DQB、CTGF、CD 系列等)与 CTD-ILD 的易感性有关[3], 这些均提示遗传因素在 CTD-ILD 的肺纤维化进程中有一定作用。总的来说, CTD-ILD 的发生、发展是多方面因素交互作用, 最终走向肺纤维化、呼吸衰竭甚至死亡。

### 3. CTD-ILD 的治疗现状

目前针对儿童 CTD-ILD 的治疗以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主, 也可静脉大剂量丙种球蛋白辅助治疗[10], 部分患儿治疗效果欠佳可联合或单用生物制剂; 若进展为肺纤维化, 可联合抗纤维化治疗。常用的免疫抑制剂包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司等, 生物制剂则包括利妥昔单抗、妥珠单抗、阿达木单抗、英夫利昔单抗、贝利尤单抗等, 抗纤维化药物主要有吡非尼酮和尼达尼布[2]。目前专家对于免疫抑制剂在 CTD-ILD 中的应用基本达成共识[11], 但生物制剂治疗 CTD-ILD 的研究大多局限于成人, 在儿童患者中的应用研究相对较少, 需进一步探索评估其疗效。

## 4. 生物制剂在 CTD-ILD 中的应用

### 4.1. CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种针对 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的单克隆单抗, 最初被成功地用于成人和儿童 B 细胞淋巴瘤的静脉治疗[12], 目前也被认为是 CTD-ILD 的一种备选治疗方式, 即使在免疫抑制剂治疗效果欠佳的患者中, 也可抑制肺部并发症的进展[13]。François 等的[14]研究表明, B 细胞可与成纤维细胞相互作用, 通过肿瘤生长因子- $\beta$  信号刺激胶原的产生, 在纤维化过程中起关键作用; RTX 可导致外周循环中 B 细胞耗尽, 诱导其快速凋亡从而发挥免疫抑制作用[15]。目前针对 RTX 的研究主要集中在成人 CTD-ILD。Fui 等[16]描述了 28 名类风湿关节炎(RA)-ILD 患者的临床特征, 并分析 14 例接受 RTX 治疗 1 年以上的疗效, 结果发现不仅患者的原发疾病得到了较好的临床控制, 其肺部疾病进展也得到了抑制, 肺功能亦有改善。国外研究表明[17], RTX 治疗 SSC-ILD 在总体上有良好的耐受性; 相较于传统的环磷酰胺(CYC)治疗方案, RTX 组患者的用力肺活量(FVC)显示出改善的趋势, 且不良事件(如感染等)的发生较 CYC 组少。同样, 对于其他 CTD-ILD 患者, RTX 也显示出在改善 FVC 及和一氧化碳弥散量(DLCO)方面优于常规治疗, 且安全性相对更高[15]。

对于 RTX 用于儿童 CTD-ILD 中的研究较少, 且尚未获得一线治疗许可, 但仍有研究表明 RTX 是儿童 CTD-ILD 的一种潜在的治疗方式, 可以作为部分激素联合免疫抑制剂治疗效果欠佳患儿的备选治疗。英国的一项前瞻性研究显示[18], RTX 可能对于多关节型或类风湿因子(RF)阳性的 JIA 有不错的治疗效果, 可以部分改善疾病活动性指标, 且在治疗过程中发生严重感染的机率相对较低, 但其确切的有效性及其安全性仍需进一步临床试验评估。Oddis 等[19]研究发现 RTX 在 JDM 及成人多发性肌炎(PM)有效性的临床试验中, 虽没有达到其主要终点, 但总体显示出良好应答率并可减少类固醇的使用。北美儿童关节炎和风湿病学研究联盟(CARRA) [20]也表明 RTX 在难治性 JDM 中使用较多, 能够有效的减少并发症,

且副作用较少。Nishi 等[21]报道一例抗 MDA5 抗体阳性的 JDM 相关的 RP-ILD(快速进展性间质性肺病)患儿,应用激素、免疫抑制剂及丙种球蛋白治疗效果欠佳,加入 RTX 后其呼吸困难症状和胸部 CT 表现逐渐改善,最终顺利出院;Mahmoud 等[22]研究报道显示 RTX 对小儿 SLE 尤其是在疾病活动期的患儿有满意的疗效及安全性,能够降低其复发率,是一个有前景的药物治疗选择。由此可见,RTX 能够使 CTD 及 CTD-ILD(尤其是难治性)的患儿获益。

多项研究表明儿童对 RTX 的耐受性较好,总体是安全的,但使用后发生轻微输液反应和继发感染较为常见,其继发感染发生率在使用 RTX 的前 6 个月最高,随着免疫的恢复,发生率逐渐下降;而过敏反应等则相对少见[23],因此需进一步评估 RTX 在儿童中的安全性及预防继发感染的策略。

## 4.2. 白细胞介素-6 受体单克隆抗体

白细胞介素-6 (IL-6)是一种炎性细胞因子,有研究表明 IL-6 过度产生是 CTD 的致病因素,尤其在 JIA 患儿中,IL-6 表达水平与关节受累严重程度相关[24]。妥珠单抗(Tocilizumab, TCZ)是一种 IL-6 受体单克隆抗体,可阻断 IL-6 信号传导,已被批准用于治疗 JIA。2012 年一项针对 2~17 岁 JIA 患儿的随机试验[24]结果显示,使用 TCZ 组患儿临床症状及实验室指标较安慰剂组有明显改善,提示 TCZ 可通过抑制 IL-6 有效治疗重度、持续性、无反应性 JIA;但该研究也发现接受 TCZ 组不良事件发生比例(如感染、中性粒细胞减少、肝功能异常等)较安慰剂组高,因此在使用 TCZ 时需权衡利弊。2016 年日本的一项观察随访研究[25]也表明静脉注射 TCZ 对于 JIA 患儿是有效且安全的。TCZ 已被证实在 2~17 岁 JIA 患儿中安全且有效,11 例 2 岁以下 JIA 患儿 I 期临床试验研究显示[26]对于 2 岁以下的患儿除了过敏反应发生率相对较高,其疗效和安全性较 2 岁以上患儿相当。Malattia 等[27]通过随机对照试验表明 TCZ 能改善全身性幼年特发性关节炎(sJIA)和多关节型幼年特发性关节炎(pJIA)患儿关节影像学表现,延缓其放射学进展;但 Cabrera 等[28]发现 TCZ 对混合结缔组织病及重叠综合征患儿,仅能改善关节症状,似乎不能阻止全身性自身免疫症状。

目前 TCZ 对于 CTD-ILD 患儿的研究尚局限于病例报道。Sukharomana 等[29]报道一例难治性 sJIA 并发非特异性间质性肺炎患儿在使用 TCZ 后临床症状及胸部影像学得到改善,Maruyama 等[30]也通过 TCZ 改善 JIA-ILD 患儿胸部 CT 表现的案例提出 IL-6 对肺成纤维细胞的促纤维化作用可通过阻断其受体而被拮抗,表明 TCZ 在治疗 JIA-ILD 中具有潜在的益处,Maniscalco 等[31]报道了第一例 TCZ 成功治疗儿童 SSC-ILD 案例,提示对于 SSC-ILD 患儿,TCZ 的应用不仅可以改善皮肤症状,也可避免肺功能进行性损害。就目前相关报道,仍需研究、探索和随访 TCZ 治疗 CTD-ILD 的疗效及预后价值。

## 4.3. 肿瘤坏死因子拮抗剂

阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )拮抗剂, TNF- $\alpha$  可与靶细胞表面 TNF 受体结合激活信号转导通路,促进 IL-6 等表达,产生炎症反应[31],因此 TNF- $\alpha$  拮抗剂可能是治疗 CTD 的一个潜在治疗靶点。目前我国及欧洲均已通过 ADA 用于 2 岁以上 pJIA 的治疗,且国内外对 ADA 治疗 JIA 的疗效及安全性进行了多项研究、随访观察等试验[32] [33],均提示在应用免疫抑制剂基础上联合应用 ADA 可改善关节症状及炎症指标,临床效果显著,耐受性良好,可用于对甲氨蝶呤疗效不佳或不耐受的患儿。2012 年 Park 等[34]首次报道了一例 ADA 成功治疗成人 DM-ILD 的病例,但儿童患者中尚未见对于 ILD 有效的报道,仅有病例分析提示 ADA 可改善难治性 JDM 患儿肌力[35]及对 JDM 并发钙质沉着症有效[36],因此对于 CTD 并发 ILD 的治疗仍需进一步临床探索。

英夫利昔单抗(Infliximab, INF)是另一种常用的 TNF- $\alpha$  拮抗剂,Schiffenbauer 等[37]进行了第一个 INF 在成人 DM/PM 患者中的随机双盲对照试验,结论提示其治疗难治性 PM/DM 耐受性良好。Campanilho

等[38]进行了一项回顾性研究,表明在使用 INF 的 JDM 患儿中,其皮肤损害、肌肉损害在使用后 6 个月和 12 个月时有所改善,但有 25% 患儿因治疗无效、过敏、偏好皮下注射等原因从 INF 转为 ADA,但均显示出良好的治疗效果。中国的一项单中心研究[39]表明 INF 治疗 JIA 患儿 3-6 个月后其血沉、关节活动度和 JADAS-27 评分(青少年关节炎疾病活动评分)均显著下降,这证实了 TNF- $\alpha$  拮抗剂在 JIA 中的疗效,且应在疾病进程早期应用。TNF- $\alpha$  可能参与肺泡炎症和纤维化,Chen 等[40]报道了 14 例 DM-ILD 成年患者接受 INF 治疗,其中 10 例病程早期使用后病情明显缓解,4 例于发生呼吸衰竭后使用患者最终死亡,由此说明 INF 在 DM-ILD 中有良好治疗效果,可作为早期的一种治疗方案。在儿童 CTD-ILD 中,尚未检索到相关文献报道,因此 INF 对于这类患儿肺部并发症的改善作用未知,需进行相关研究评估。

但近年也有研究者认为 TNF- $\alpha$  拮抗剂可能诱发 CTD-ILD 的发生发展,Huang 等[41]通过检索相关文献总结 ILD 不良事件的特点发现,7 项队列研究和大多数病例报道均显示 CTD-ILD 患者可能无法从 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗中获益,甚至可能加重患者肺部毒性,导致死亡率上升;同时还发现使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗的患者中由 RA-ILD 引起的死亡比例高于 RTX 治疗的患者,提出 RTX 等和阿巴西普可能是 CTD-ILD 患者的更好选择。因此对于 CTD-ILD 患者应谨慎应用 TNF- $\alpha$  拮抗剂,并注意随访评估呼吸道症状、胸部 HRCT 及肺功能等。

#### 4.4. B 细胞激活因子抑制剂

B 细胞激活因子可促进 B 细胞异常活化及分化,而 B 细胞异常激活在 CTD(尤其是 SLE)的发病中起着重要作用。贝利尤单抗(Belimumab)是 B 细胞激活因子抑制剂,是第一个用于治疗 SLE 的生物制剂,美国食品药品监督管理局(FDA)及我国国家药品监督管理局(CFDA)均已批准用于儿童 SLE 治疗。一项 II 期多中心随机双盲试验,即贝利尤单抗联合标准治疗的儿童狼疮试验(PLUTO) [42],对 93 例 5~17 岁 SLE 患儿使用贝利尤单抗的疗效、安全性及药代动力学进行了评估(贝利尤单抗组 53 例,安慰剂组 40 例),结果表明贝利尤单抗可使 SLE 患儿病情得到明显缓解,且可明显降低患儿严重发作的发生率,同时能延缓肾脏损害的进程。Guzman 等[43]也证实贝利尤单抗在儿科 SLE 人群中有很大应用前景,但对于活动性严重狼疮肾炎(LN)和/或严重活动性神经精神狼疮(NPSLE)的疗效仍需进一步探究。我国一项回顾性多中心研究[44]显示贝利尤单抗治疗 28 周后 SLE 患儿疾病活动指标及评分得到改善,激素使用量减少,肾脏损伤较传统治疗有好转,其它并发症(包括肺损伤、心脏损伤、神经系统病变等)症状接近消失(发生率 < 3.5%)。目前贝利尤单抗改善 CTD-ILD 肺功能的报道极少,仅检索到一例 SLE 和 SSC 的重叠综合征的成年患者并发 ILD 后在应用免疫抑制剂的基础上加用贝利尤单抗后其呼吸困难、6 分钟步行距离、HRCT 和肺功能均得到明显改善[45],提示贝利尤单抗能够改善 CTD-ILD 患者的运动能力和肺功能,延缓疾病进展。尚需更多研究来量化贝利尤单抗在儿童 CTD-ILD 患者中的有效性及安全性。

#### 4.5. 其他生物制剂

阿巴西普(abatacept)是一种可溶性融合蛋白,由细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 和免疫球蛋白 G1 的 Fc 部分组成,可用于 JIA 的治疗。Brunner 等[46]总结了阿巴西普在 JIA 患儿中应用的临床证据,表明静脉及皮下注射阿巴西普均显示出早期和持续的有效性和良好的安全性,同时可降低感染发生。Vicente-Rabaneda 等[47]通过检索 PubMed 和 EMBASE 相关文献,发现与 TNF 抑制剂和抗风湿类药物相比,使用阿巴西普的 RA-ILD 患者在 24 个月的随访中 ILD 恶化的相对风险降低 90%,其肺功能和胸部影像学保持稳定或得到改善,故提出阿巴西普是 RA-ILD 一个可行的治疗选择。

托法替布(tofacitinib)是一种选择性酪氨酸激酶(JAK)抑制剂,可抑制异常免疫信号传导。一项在 14 个国家的儿科风湿病国际试验组织和儿科风湿病合作研究小组网络的 64 个中心完成的 225 例 2~18 岁 JIA

患儿的随机、双盲、安慰剂对照的3期临床试验[48]显示托法替尼可显著减少JIA的发作、改善临床症状, 安全性及耐受性良好。目前托法替尼已被FDA批准用于JIA治疗。Yu等[49]报道了3例难治性JDM患儿在泼尼松基础上联合托法替尼后皮炎临床症状明显改善, 其中2例患儿并发有ILD, 在使用托法替尼后肺功能也有所改善, 由此推测其对JDM-ILD患儿可能有益处。在成人中, JAK抑制剂已经被证实可消除T细胞的促炎和促纤维化作用, 托法替尼可改善MDA5阳性DM-ILD患者的FVC%预测值、DLCO以及HRCT表现[50], 在RA-ILD中可改善呼吸道症状、保持肺功能稳定[51]。基于上述研究, JAK抑制剂在CTD-ILD治疗上具备极大潜力。

## 5. 结语与展望

治疗CTD及CTD-ILD的生物制剂远不止上述几类, 但多数在儿童患者中的耐受性及安全性尚不十分明确, 且ILD的改善也有待考察。总之, 儿童CTD-ILD的治疗仍是临床上的一大难题, 尚无明确统一的治疗指南, 很多治疗方案是基于成人的相关研究制定的, 其疗效及安全性在儿科中仍需要大量临床研究进行评估。对于激素联合免疫抑制剂治疗效果欠佳或无效的CTD-ILD患儿, 应用生物制剂也是迫在眉睫, 希望在不久的将来, 能够有更多大样本、多中心临床研究来证实其安全性和耐受性, 以改善患儿预后和提高生存质量。

## 致 谢

诚挚感谢导师舒畅副教授对本文的倾力指导与帮助。

## 参考文献

- [1] 唐晓蕾, 李彩凤, 赵顺英. 儿童结缔组织病相关肺损害[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(2): 148-156.
- [2] 徐雪峰, 蒋敏, 刘秀云, 等. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之二——中国儿童结缔组织病相关间质性肺病诊治专家建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 174-179.  
<https://doi.org/10.19538/j.ek2020030602>
- [3] Shao, T., Shi, X., Yang, S., et al. (2021) Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion with Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 684699.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684699>
- [4] Lafyatis, R., O'Hara, C., Feghali-Bostwick, C.A., et al. (2007) B Cell Infiltration in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis and Rheumatism*, **56**, 3167-3168. <https://doi.org/10.1002/art.22847>
- [5] Nakazawa, M., Suzuki, K., Takeshita, M., et al. (2021) Distinct Expression of Coinhibitory Molecules on Alveolar T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated and Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, **73**, 576-586. <https://doi.org/10.1002/art.41554>
- [6] Karampitsakos, T., Woolard, T., Bouros, D., et al. (2017) Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. *European Journal of Pharmacology*, **808**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.045>
- [7] Bonella, F. and Costabel, U. (2014) Biomarkers in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **35**, 181-200. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371527>
- [8] Newton, C.A., Batra, K., Torrealba, J., et al. (2016) Telomere-Related Lung Fibrosis Is Diagnostically Heterogeneous but Uniformly Progressive. *The European Respiratory Journal*, **48**, 1710-1720.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00308-2016>
- [9] Juge, P.A., Lee, J.S., Ebstein, E., et al. (2018) MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2209-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801562>
- [10] Lee, J.S. and Fischer, A. (2016) Current and Emerging Treatment Options for Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatic Disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, **12**, 509-520.  
<https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1139454>
- [11] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组, 国家风湿病数据中心. 2018中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(8): 558-565.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.08.005>

- [12] Salles, G., Barrett, M., Foà, R., *et al.* (2017) Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in Therapy*, **34**, 2232-2273. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0612-x>
- [13] Vacchi, C., Manfredi, A., Cassone, G., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *Drugs in Context*, **10**. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-8-7>
- [14] François, A., Chatelus, E., Wachsmann, D., *et al.* (2013) B Lymphocytes and B-Cell Activating Factor Promote Collagen and Profibrotic Markers Expression by Dermal Fibroblasts in Systemic Sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, R168. <https://doi.org/10.1186/ar4352>
- [15] Duarte, A.C., Cordeiro, A., Fernandes, B.M., *et al.* (2019) Rituximab in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical Rheumatology*, **38**, 2001-2009. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04557-7>
- [16] Fui, A., Bergantini, L., Selvi, E., *et al.* (2020) Rituximab Therapy in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine Journal*, **50**, 330-336. <https://doi.org/10.1111/imj.14306>
- [17] Sircar, G., Goswami, R.P., Sircar, D., *et al.* (2018) Intravenous Cyclophosphamide vs Rituximab for the Treatment of Early Diffuse Scleroderma Lung Disease: Open Label, Randomized, Controlled Trial. *Rheumatology (Oxford, England)*, **57**, 2106-2113. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key213>
- [18] Kearsley-Fleet, L., Sampath, S., McCann, L.J., *et al.* (2019) Use and Effectiveness of Rituximab in Children and Young People with Juvenile Idiopathic Arthritis in a Cohort Study in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford, England)*, **58**, 331-335. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key306>
- [19] Oddis, C.V., Reed, A.M., Aggarwal, R., *et al.* (2013) Rituximab in the Treatment of Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis: A Randomized, Placebo-Phase Trial. *Arthritis and Rheumatism*, **65**, 314-324. <https://doi.org/10.1002/art.37754>
- [20] Spencer, C.H., Rouster-Stevens, K., Gewanter, H., *et al.* (2017) Biologic Therapies for Refractory Juvenile Dermatomyositis: Five Years of Experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **15**, 50. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0174-0>
- [21] Nishi, K., Ogura, M., Tamai, N., *et al.* (2022) Successful Rituximab Treatment for Severe Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease with Anti-MDA5 Antibody-Positive Juvenile Dermatomyositis: A Case Report and Literature Review. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **20**, 60. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00723-5>
- [22] Mahmoud, I., Jellouli, M., Boukhris, I., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, **187**, 213-219.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.002>
- [23] McAtee, C.L., Lubega, J., Underbrink, K., *et al.* (2021) Association of Rituximab Use with Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Network Open*, **4**, e2036321. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36321>
- [24] De Benedetti, F., Brunner, H.I., Ruperto, N., *et al.* (2012) Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2385-2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>
- [25] Yokota, S., Itoh, Y., Morio, T., *et al.* (2016) Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in a Real-World Clinical Setting: Results from 1 Year of Postmarketing Surveillance Follow-Up of 417 Patients in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1654-1660. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207818>
- [26] Mallalieu, N.L., Wimalasundera, S., Hsu, J.C., *et al.* (2019) Intravenous Dosing of Tocilizumab in Patients Younger than Two Years of Age with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from an Open-Label Phase 1 Clinical Trial. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **17**, 57. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0364-z>
- [27] Malattia, C., Ruperto, N., Pederzoli, S., *et al.* (2020) Tocilizumab May Slow Radiographic Progression in Patients with Systemic or Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Post Hoc Radiographic Analysis from Two Randomized Controlled Trials. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, 211. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02303-y>
- [28] Cabrera, N., Duquesne, A., Desjonquères, M., *et al.* (2016) Tocilizumab in the Treatment of Mixed Connective Tissue Disease and Overlap Syndrome in Children. *RMD Open*, **2**, e000271. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000271>
- [29] Sukharomana, M., Udomittipong, K., Ruangchira-Urai, R., *et al.* (2022) Nonspecific Interstitial Pneumonia in Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Responded to Tocilizumab Treatment. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **40**, 172-176.
- [30] Maruyama, Y., Shigemura, T., Kobayashi, N., *et al.* (2022) Efficacy of Tocilizumab for Interstitial Lung Disease Associated with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, **64**, e14737. <https://doi.org/10.1111/ped.14737>
- [31] Maniscalco, V., Marrani, E., Rossi, E., *et al.* (2021) Too Young to Fail: A Case Report on the Effectiveness of Tocilizumab for Paediatric Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **50**, 491-492. <https://doi.org/10.1080/03009742.2021.1881154>
- [32] 张洲, 王秀丽, 赵成广, 等. 阿达木单抗治疗幼年特发性关节炎的疗效分析[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(8):

756-759.

- [33] Brunner, H.I., Nanda, K., Toth, M., *et al.* (2020) Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients with Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results. *Arthritis Care & Research*, **72**, 1420-1430. <https://doi.org/10.1002/acr.24044>
- [34] Park, J.K., Yoo, H.G., Ahn, D.S., *et al.* (2012) Successful Treatment for Conventional Treatment-Resistant Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease with Adalimumab. *Rheumatology International*, **32**, 3587-3590. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2220-4>
- [35] Wang, C.R. (2017) Successful Treatment of Refractory Juvenile Dermatomyositis with Adalimumab. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, **23**, 174-175. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000514>
- [36] Jin, J. and Yu, H. (2022) Use of Adalimumab in a Child with Juvenile Dermatomyositis and Calcinosis. *Indian Journal of Pediatrics*, **89**, 1270. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04332-8>
- [37] Schiffenbauer, A., Garg, M., Castro, C., *et al.* (2018) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Infliximab in Refractory Polymyositis and Dermatomyositis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **47**, 858-864. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.010>
- [38] Campanilho-Marques, R., Deakin, C.T., Simou, S., *et al.* (2020) Retrospective Analysis of Infliximab and Adalimumab Treatment in a Large Cohort of Juvenile Dermatomyositis Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, 79. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02164-5>
- [39] Liu, D.W., Chen, J.J., Tang, X.M., *et al.* (2020) Infliximab Therapy and Outcomes in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-Center Study in China. *World Journal of Pediatrics: WJP*, **16**, 68-73. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00316-5>
- [40] Chen, D., Wang, X.B., Zhou, Y., *et al.* (2013) Efficacy of Infliximab in the Treatment for Dermatomyositis with Acute Interstitial Pneumonia: A Study of Fourteen Cases and Literature Review. *Rheumatology International*, **33**, 2455-2458. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2653-4>
- [41] Huang, Y., Lin, W., Chen, Z., *et al.* (2019) Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: Angel or Demon? *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2111-2125. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S204730>
- [42] Brunner, H.I., Abud-Mendoza, C., Viola, D.O., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1340-1348. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217101>
- [43] Guzman, M. and Hui-Yuen, J.S. (2020) Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2503-2513. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S216193>
- [44] 曾萍, 曾华松, 唐雪梅, 等. 贝利尤单抗治疗中国儿童系统性红斑狼疮 28 周有效性和安全性分析: 一项回顾性多中心真实世界的初步研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(11): 858-868. <https://doi.org/10.19538/j.ek2021110612>
- [45] Mwangi, J., Litteken, C., Gorthi, R., *et al.* (2021) Belimumab in the Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: Case Report and Literature Review. *Cureus*, **13**, e19218. <https://doi.org/10.7759/cureus.19218>
- [46] Brunner, H.I., Wong, R., Nys, M., *et al.* (2020) Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatric Drugs*, **22**, 653-672. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00422-2>
- [47] Vicente-Rabaneda, E.F., Atienza-Mateo, B., Blanco, R., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Abatacept in Interstitial Lung Disease of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102830. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102830>
- [48] Ruperto, N., Brunner, H.I., Synoverska, O., *et al.* (2021) Tofacitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal Phase 3 Randomised Trial. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1984-1996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1)
- [49] Yu, Z., Wang, L., Quan, M., *et al.* (2021) Successful Management with Janus Kinase Inhibitor Tofacitinib in Refractory Juvenile Dermatomyositis: A Pilot Study and Literature Review. *Rheumatology (Oxford, England)*, **60**, 1700-1707. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa558>
- [50] Chen, Z., Wang, X. and Ye, S. (2019) Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 291-293. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900045>
- [51] Vacchi, C., Manfredi, A., Cassone, G., *et al.* (2021) Tofacitinib for the Treatment of Severe Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis. *Case Reports in Medicine*, **2021**, Article ID: 6652845. <https://doi.org/10.1155/2021/6652845>