

自身免疫特征间质性肺病研究进展

白祥梅, 席磊, 杨柳, 王玲*

新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

具有自身免疫特征的间质性肺病(IPAF)是一组在自身免疫抗体和肺部高分辨CT上都具有典型的结缔组织病(CTD)临床表现的疾病。在间质性肺病(ILD)的临床诊断和治疗中,发现有相当数量的患者同时具有类风湿免疫病的自身抗体和肺部CT表现,但却不符合CTD的诊断标准。2015年,IPAF的诊断标准出台,为管理和分类这些患者确立了方向和参考标准。本文回顾了IPAF在诊断标准、临床特征和治疗方面的研究进展。

关键词

间质性肺病, 自身免疫, 结缔组织疾病

Advances in Clinical Research of Interstitial Lung Disease with Autoimmune Characteristics

Xiangmei Bai, Lei Xi, Liu Yang, Ling Wang*

The Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

Interstitial lung disease with autoimmune features (IPAF) is a group of diseases with typical clinical manifestations of connective tissue disease (CTD) on both autoimmune antibodies and high-resolution CT of the lung. In the clinical diagnosis and treatment of interstitial lung disease (ILD), it is found that a considerable number of patients have both autoantibodies of rheumatoid immune disease and lung CT manifestations, but they do not meet the diagnostic criteria of CTD. In

*通讯作者。

2015, diagnostic criteria for IPAF were introduced, which established direction and reference standards for the management and classification of these patients. This article reviews the advances in diagnostic criteria, clinical features, and treatment of IPAF.

Keywords

Interstitial Lung Disease, Autoimmune Features, Connective Tissue Disease

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

间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)的特点是肺间质组织的炎性渗出和纤维化改变, 肺间质损伤主要发生在肺泡上皮和血管内皮基层, 并可扩散到周围区域, 如气道和血管。ILD 非常特殊, 可分为多种类型, 其中结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)引起肺间质组织的炎性渗出及纤维化改变, 被归类为结缔组织病相关的间质性肺病(CTD-ILD)。^{[1] [2]}由于发病机制尚不清楚, 目前仍缺乏统一标准的临床特征表现和治疗规范。一般来说, ILD 可与所有类型的 CTD 相关联, 其关系可归纳为三类: 1) 已患有 CTD 的患者出现 ILD 的特征; 2) ILD 是 CTD 的初始或唯一表现; 3) 具有部分自身免疫性症状, 但不符合现有的 CTD 的诊断标准, 这类患者过去更有可能被误诊为特发性肺间质性纤维化^[3] (Idiopathic interstitial pneumonia, IIP), 直到 2015 年, 这类疾病才被明确被归类为“具有自身免疫特征的间质性肺炎病(Interstitial lung disease with autoimmune characteristics, IPAF)”^[4]。

2. 概述

ILD 是一组影响肺实质的疾病的总称, 病变涉及肺泡实质和细支气管, 以慢性或急性炎症症状为特征, 可逐渐发展为肺间质纤维化。这类疾病中的 IIP 的诊断, 必须排除各种已知的间质性肺病的原因, 如 CTD、药物的毒副作用和环境暴露等。一些研究表明, 大约 25% 的 IIP 患者有一些不太明显的自身免疫性疾病的临床特征, 但仅仅这些症状并不足以确诊为已知类型的 ILD, 也不符合明确的结缔组织病(CTD)的诊断标准^[5]。过去, 人们提出了许多完全不一致的命名来对这些病人进行分类, 但名称的不统一限制了对该疾病的研究和更好的理解, 因此欧洲呼吸学会(ERS)和美国胸科学会(ATS)在 2015 年成立了一个“未分化 CTD-ILD 工作组”, 提出了具有自身免疫特征的间质性肺病(Interstitial lung disease with autoimmune characteristics, IPAF)的名称, 及其研究类别的分类标准^{[6] [7]}。

3. IPAF 的诊断标准

IPAF 的诊断标准是: 1) 通过高分辨率 CT(HRCT)和/或肺组织活检明确诊断为间质性肺病; 2) 排除一些已知原因的间质性肺病; 3) 没有明确诊断为现有的 CTD 疾病; 4) 以下三项: 临床表现、血清学和形态学特征, 至少要其中两项中各有一个小类别符合。该诊断标准结合了临床表现、血清学和影像学特征。具体细节见表 1。

4. IPAF 的临床特征

目前, 许多国内和国际学者正在对 IPAF 的临床特征进行广泛研究。原庆等^[9]人筛选了 41 名符合 IPAF

Table 1. Diagnostic criteria of IPAF [8]**表 1.** IPAF 诊断标准[8]

1. 存在间质性肺炎(HRCT 或肺活检证实)
 2. 排除有明确致病原因的 IIP
 3. 尚未达到 CTD 的诊断标准
 4. 满足以下三方面中的至少两方面中，每方面中至少一项特征
 - A. 临床标准
 - B. 血清学标准
 - C. 形态学标准
- A. 临床标准
 - ① 手指末端皮肤裂纹(如技工手)
 - ② 手指末端皮肤溃疡
 - ③ 炎性关节炎或多关节晨僵 > 60 min
 - ④ 手掌或指腹毛细血管扩张
 - ⑤ 雷诺现象
 - ⑥ 不明原因的手指水肿
 - ⑦ 不明原因的手指背面固定性皮疹(Gottrons 征)
 - B. 血清学标准
 - ① ANA 滴度 $\geq 1:320$ ，弥漫型、斑点型、均质型或满足以下任意一项特征：
 - a. 抗核仁抗体(任意滴度)
 - b. 抗着丝粒抗体(任意滴度)
 - ② RF ≥ 2 倍正常值
 - ③ 抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体
 - ④ 抗双链 DNA(dsDNA)抗体
 - ⑤ 抗干燥综合征 A 抗原(SSA)抗体
 - ⑥ 抗干燥综合征 B 抗原(SSB)抗体
 - ⑦ 抗核糖核蛋白抗体
 - ⑧ 抗 Smith 抗体
 - ⑨ 抗硬皮病-70 (Scl-70)抗体
 - ⑩ 抗 tRNA 合成酶抗体(Jo-1, PL-7, PL-12; 其他: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
 - ⑪ 抗肌炎 - 硬皮病(PM-Scl)抗体
 - ⑫ 抗黑色素瘤分化相关基因-5 (MDA-5)抗体
 - C. 形态学标准
 - ① HRCT 诊断为以下类型
 - a. 非特异性间质性肺炎(NSIP)
 - b. 机化性肺炎(OP)
 - c. NSIP 重叠 OP
 - d. 淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)
 - ② 经肺活检病理学诊断为以下类型
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP 重叠 OP
 - d. LIP
 - e. 间质淋巴细胞的浸润有生发中心形成
 - f. 弥漫性淋巴浆细胞浸润(伴或不伴有淋巴滤泡形成)
 - ③ 多部位受累(除间质性肺炎外)
 - a. 不明原因的胸腔积液或胸膜增厚
 - b. 不明原因的心包积液或心包增厚
 - c. 不明原因的气道病变(经肺功能、影像或病理检查证实)
 - d. 不明原因的肺血管病变

诊断标准的患者,其中大多数是女性(68.29%)和吸烟者(29.26%),发现最常见的临床表现是多关节晨僵超过 60 分钟(41%),技工手(31%)和雷诺现象(14%),影像学上的表现以 NSIP 模式为主(63.4%),其中部分患者(14.6%)还可同时伴有 OP 模式的表现,具有 UIP、肺气肿等影像表现。血清学表现自身抗体主要表现为抗核抗体阳性、类风湿因子 ≥ 2 倍正常值、抗 CCP 抗体阳性、抗 SS-A 抗体阳性和抗 RO-52 抗体阳性的形式出现,其中抗核抗体主要表现为高滴度均质型抗体($>1:1000$)。

郑雅文等人[10]分析了 115 例符合诊断标准的患者发现,IPAF 好发于女性(62.61%),发病年龄为(60.03 ± 11.15)岁,主要的自身免疫相关临床表现是炎性多关节炎或晨僵(20.87%),其次是雷诺现象(7.83%),而血清学表现主要是以 ANA 阳性(46.96%)和抗 SS-A (Ro)抗体(45.21%)阳性为主。肺部的 HRCT 影像显示,NSIP 模式是 IPAF 最常见的形态学表现(68.70%)。

Chartrand 等[11]人对既往符合 IPAF 诊断标准的 56 例患者进行回顾性分析,结果表明这些患者大多数是女性(71%)和非吸烟者(68%)。最常见的临床特征是雷诺现象(39%),手指远端皮肤出现裂纹(29%),Gottron 征(18%)和炎性关节炎(16%)。最常见的血清学特征是抗核抗体(ANA)阳性(48%)、抗 Ro (SS-A) (43%)和抗 tRNA 合成酶抗体(36%)阳性。而最常见的影像学模式是 NSIP 模式(57.1%),其次是 NSIP 伴组织性肺炎(18%),而普通间质性肺炎所占比例仅为 9%。

在 Ferri [12]等人对 35 名符合诊断标准的 IPAF 患者的分析中,最常见的临床特征是雷诺现象(74%)、超过 60 分钟的晨僵和/或关节炎(48%)和手指水肿(33%),而最常见的血清学特征是抗核抗体阳性 ≥ 320 (或任意滴度的核仁型或着丝点型) (47.82%),其他常见的自身抗体是抗合成酶抗体(17%)、抗 CCP 抗体和抗 SS-A 抗体(9%)。在这些 IPAF 患者中,肺部高分辨 CT 观察到的最常见的模式是 NSIP (24 名患者,53%)和 UIP 模式(确定或可能) (16 名患者,28%),其中 4 名患者同时有肺气肿症状,9 名患者(20%)有重叠的 NSIP 和 OP 类型。

在对符合 IPAF 诊断标准的 72 名患者的回顾性分析中,Oldham 等人发现雷诺现象(27.8%)是最常见的临床表现,其次是持续 60 分钟以上的晨僵(17.4%)和技工手(10.4%)。最常见的血清学表现是 ANA 抗体 $\geq 1:320$ (或任意滴度的核仁型或着丝点型) (77.6%),抗 SS-A 抗体阳性(16.6%)和类风湿因子 ≥ 2 倍正常值(13%)。在影像学形态上,31.9%的患者在肺部 HRCT 上显示为 NSIP 模式,在进行了肺组织活检的患者中,分别有 22.9%和 16.9%的患者在肺部组织病理学上显示为 NSIP 和 OP 模式。内在气道疾病是最常见的多室疾病(22.2%),其次是胸膜疾病(12.5%)和肺血管疾病(18.8%) [13]。

综上所述,目前国内外的这些研究表明,在肺外体征方面,雷诺现象和晨僵是 IPAF 最常见的临床表现;在肺部影像方面,NSIP 和 UIP 模式是最常见的模式,但二者也是 CTD-ILD 的常见影像表现类型;在血清学特征方面,高滴度的 ANA 和 RF 才能与 IPAF 的诊断和分析关系更细更密切。上述所有研究都应用了 IPAF 的诊断标准,尽管每个研究都可能存在有偏差,但它们还是总结出了 IPAF 的一些重要临床特征。由于 IPAF 同时具有 ILD 和自身免疫的特点,并且有可能发展为 CTD-ILD,目前有一些研究[14]提出疑问:IPAF 和 CTD-ILD 是两种不同的疾病还是同一种疾病的不同进展阶[15] [16]? 这些都需要更多的临床数据来研究和分析。通过临床对 IPAF 的临床特征、血清学和形态学进行系统的研究和分析,可以观察到 IPAF 的各种特征性临床表现,这对更好地明确诊断和有效的治疗 IPAF 具有重要意义[12] [17]。

5. IPAF 的治疗

关于 IPAF 的治疗和预后的研究目前还很缺乏,仅限于一些案例研究,需要更进一步扩大研究范围以确定 IPAF 的最佳治疗方案。根据目前治疗其他类型 ILD 的经验来说,肺功能锻炼、氧疗和预防感染等都是很重要措施[18]。大量国内外临床研究表明,作为新一代抗纤维化药物的代表的吡非尼酮在 ILD 患者的治疗中发挥了重要作用,它能够抑制和延缓肺组织病变的发展,改善肺功能状态,有效提高 ILD 患

者的治疗效果和生存率。在一项关于未分类 ILD 的研究中[19] [20]显示,使用环磷酰胺可显著改善患者的肺功能,在该研究中有一部分患者符合 IPAF 的诊断标准,这表明 IPAF 患者也可能从免疫抑制剂的治疗中获益。目前,对 CTD-ILD 患者的主要治疗方法是糖皮质激素和免疫抑制剂联合应用的方法,可加入适当剂量的抗纤维化药物以抑制肺功能的恶化。用药的剂量因人而异,取决于患者自身疾病的类型。目前常用的主要治疗药物包括糖皮质激素和免疫抑制剂(如环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等)、大环内酯类药物(如红霉素、西罗莫司)、抗纤维化药物(如尼达尼布、吡非尼酮、秋水仙碱)、抗氧化剂和分子靶向药物(白介素-1 和内皮素受体拮抗剂)等[21]。有研究结果表明霉酚酸酯可以很好的改善患者的肺功能[22],McCoy 等人[23]筛选了 52 名 IPAF 患者,治疗组的 28 名患者平均接受霉酚酸酯治疗 22 个月,结果很好的印证了这一结论。尼达尼布是一种具有抗纤维化作用的酪氨酸激酶抑制剂,已被临床用于治疗特发性肺纤维化(IPF),有研究发现其还可以减缓系统性硬化症相关 ILD 的病情进展[24]。另一种抗纤维化药物吡非尼酮,目前已作为治疗 CTD-ILD 的主要药物运用于临床[8] [25]。张萌[26]对比研究了 IPF 组及 IPAF 组各 15 例患者同时口服吡非尼酮前后外周血血清中 KL-6 的水平,研究表明吡非尼酮对二者均有明显的治疗效果,且两组间的治疗效果无明显差异。目前这两种抗纤维化药物都已在未分类的 ILD(包括 IPAF)和具有肺纤维化表现的 ILD 患者中进行了治疗研究[27]。结合目前现有的研究结果来看,抗纤维化药物对 IPF 有效,大概率对 IPAF 也有效[26] [28]。

总之,目前对于 IPAF 患者的治疗方案主要是经验性地应用糖皮质激素与免疫抑制药物,主要是环磷酰胺,用药方式基本为初始大剂量冲击治疗,然后逐渐减少药量的方式。而尼达尼布和吡非尼酮等抗纤维化药物可能是目前治疗具有肺纤维化表现 IPAF 患者的主要药物[8]。通过研究可以发现在治疗方面,IPAF 和 CTD-ILD 之间存在一定的相关性,但由于缺乏临床数据,IPAF 患者的治疗在药物剂量方面没有明确的统一标准,还需要进一步研究和分析。

6. 小结与展望

随着间质性肺病患者的数量逐年上升,在 ILD 患者中占有很大比例的 IPAF 患者也逐渐增多,IPAF 的统一命名和诊断标准的提出具有重要意义,它为今后该病的研究奠定了重要的基础,并为其病理机制的研究建立了初步平台。尽管 IPAF 比以前的命名(如未分化结缔组织病相关性肺间质病变(UCTD-ILD),肺部优势性结缔组织病(LD-CTD)等[29])和诊断标准更全面、更具有包容性,并且可以暂时应用以往自身免疫疾病的临床处理与治疗的经验,但目前 IPAF 的诊断标准只是在小范围群体的研究中得出的结果[30],而且目前 IPAF 的诊断标准在实践中并不灵活[8],故其还需要大量的临床研究验证并及时修正更新。值得注意的是,工作组没有提出 IPAF 的新临床标准。值得重视的是,工作组并没有提出明确的针对 IPAF 的管理治疗指南,目前急需对 IPAF 患者进行前瞻性研究以期获得能应用于临床的诊疗方案。由于 IPAF 在临床方面的复杂性和缺乏特异性,目前很容易被漏诊或误诊[28]。为了加强我们对 IPAF 的认识,目前的诊断标准有待进一步修改,这都需要进行更多的前瞻性、随机对照临床试验。

参考文献

- [1] 梁艳霞,樊茂蓉,王冰,赵媛,马卉,张子然,丛晓东. 结缔组织病相关间质性肺病中医病因病机及治疗研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(15): 33-36.
- [2] 卞大晨,肖永龙,刘布俊,等. 结缔组织疾病相关性间质性肺病与特发性间质性肺炎比较研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(3): 263-267.
- [3] Fischer, A., Antoniou, K.M., Brown, K.K., et al. (2015) An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Research Statement: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *European Respiratory Journal*, 46, 976-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>

- [4] Jee, A.S., Adelstein, S., Bleasel, J., *et al.* (2017) Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *Journal of Clinical Medicine*, **6**, 51. <https://doi.org/10.3390/jcm6050051>
- [5] Jee, A.S., Sheehy, R., Hopkins, P., *et al.* (2021) Diagnosis and Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in Australia and New Zealand: A Position Statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*, **26**, 23-51. <https://doi.org/10.1111/resp.13977>
- [6] Fernandes, L., Nasser, M., Ahmad, K., *et al.* (2019) Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **6**, 209. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00209>
- [7] 黄慧, 胡立星, 徐作君. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的命名及诊断标准(摘译)——欧洲呼吸病学会和美国胸科学会官方共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 433-437.
- [8] 赛晓焱, 蔡后荣. 具有自身免疫特征的间质性肺炎研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(3): 300-304.
- [9] 原庆, 刘建, 郭丽娅, 等. 具有自身免疫特征的间质性肺炎患者中西医临床信息分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1106-1108.
- [10] 郑雅文, 高鑫, 苗裔, 等. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的临床特征及转归[J]. 河南医学研究, 2020, 29(35): 6529-6532.
- [11] Chartrand, S., Lee, J.S., Swigris, J.J., Stanchev, L. and Fischer, A. (2019) Clinical Characteristics and Natural History of Autoimmune Forms of Interstitial Lung Disease: A Single-Center Experience. *Lung*, **197**, 709-713. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00276-7>
- [12] Ahmad, K., Barba, T., Gamondes, D., Ginoux, M., *et al.* (2017) Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: Clinical, Radiologic, and Histological Characteristics and Outcome in a Series of 57 Patients. *Respiratory Medicine*, **123**, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.017>
- [13] Oldham, J.M., Adegunsoye, A., Valenzi, E., *et al.* (2016) Characterisation of Patients with Interstitial Neumonia with Autoimmune Features. *European Respiratory Journal*, **47**, 1767-1775. <https://doi.org/10.1183/13993003.01565-2015>
- [14] Ferri, C., Manfredi, A., Sebastiani, M., *et al.* (2016) Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features and Undifferentiated Connective Tissue Disease: Our Interdisciplinary Rheumatology-Pneumology Experience, and Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **15**, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.003>
- [15] 郭红敏. 不同结缔组织病肺间质病变(CTD-ILD)的临床特点及治疗效果[J]. 中国保健营养, 2016, 26(16): 136.
- [16] 刘倩. 结缔组织病肺间质病变的临床特征及血清标志物的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [17] 王宁. IPAF的临床特征及影响其死亡的危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2021.
- [18] Cottin, V., Crestani, B., Cadranet, J., *et al.* (2017) French Practical Guidelines for the Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis—2017 Update. Full-Length Version. *Revue des Maladies Respiratoires*, **34**, 900-968. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.07.017>
- [19] 闫宏. 基于数据挖掘的姜良铎教授治疗结缔组织病相关肺间质疾病经验研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [20] Wiertz, I.A., van Moorsel, C.H.M., Vorselaars, A.D.M., *et al.* (2018) Cyclophosphamide in Steroid Refractory Unclassifiable Idiopathic Interstitial Pneumonia and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1702519. <https://doi.org/10.1183/13993003.02519-2017>
- [21] Antoniou, K.M., Margaritopoulos, G., Economidou, F., *et al.* (2009) Pivotal Clinical Dilemmas in Collagen Vascular Diseases Associated with Interstitial Lung Involvement. *European Respiratory Journal*, **3**, 882-896. <https://doi.org/10.1183/09031936.00152607>
- [22] Tashkin, D.P., Roth, M.D., Clements, P.J., *et al.* (2016) Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease (SLS II): A Randomised Controlled, Double-Blind, Parallel Group Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 708-719. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7)
- [23] McCoy, S.S., Mukadam, Z., Meyer, K.C., *et al.* (2018) Mycophenolate Therapy in Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: A Cohort Study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **14**, 2171-2181. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S173154>
- [24] Distler, O., Highland, K.B., Gahlemann, M., *et al.* (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
- [25] Solomon, J.J., Danoff, S.K., Goldberg, H.J., *et al.* (2019) The Design and Rationale of the Trail1 Trial: A Randomized Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Pirfenidone in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Advances in Therapy*, **36**, 3279-3287. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01086-2>
- [26] 张萌. 吡非尼酮对特发性间质性肺炎外周血清 KL-6 水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

- [27] Maher, T.M., Corte, T.J., Fischer, A., *et al.* (2020) Pirfenidone in Patients with Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
- [28] 赵书山, 王健. 自身免疫特征的间质性肺炎研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(18): 2021-2024.
- [29] 唐攀. 具有自身免疫特征的间质性肺炎 KL-6、MMP-7 和 CCL-18 表达水平检测及临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 宁波: 宁波大学, 2020.
- [30] Luppi, F. and Wells, A.U. (2016) Interstitial Pneumonitis with Autoimmune Features (IPAF): A Work in Progress. *European Respiratory Journal*, **47**, 1622-1624. <https://doi.org/10.1183/13993003.00690-2016>