

结缔组织病相关性间质性肺病发病机制及相关因素的研究进展

崔天晓, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 叶·叶尔丁其木克, 崔挺, 张继云*

新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

结缔组织疾病相关性间质性肺疾病(Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease, CTD-ILD)是一组系统性自身免疫性疾病, 导致肺间质异常或肺纤维化, 但目前CTD-ILD的发病机制尚不清楚。一些常见的危险因素与特发性肺纤维化相互关联, 特发性肺纤维化是一种广泛研究的纤维化肺病, 包括遗传异常和环境危险因素。主要的致病机制是这些危险因素促进肺泡II型细胞功能障碍, 触发许多下游的纤维原性途径, 包括炎症级联, 导致肺成纤维细胞增殖和活化, 引起肺重构和修复异常, 导致间质病理和肺纤维化。在CTD-ILD中, 炎症调节通路的失调是主要原因。然而, 还需要验证性研究。了解这些发病机制对于开发和定制更有针对性的治疗是必要的, 并为早期诊断、临床监测和疾病预后提供了新发现的疾病生物标志物。这篇综述从CTD-ILD发病机制和促进疾病生物标志物发现的生物驱动因素进行介绍。

关键词

结缔组织病, 肺间质病变, 实验室指标

Research Progress on Pathogenesis and Related Factors of Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease

Tianxiao Cui, Mizhaniye Kahaer, Ye YeErDingQiMuKe, Ting Cui, Jiyun Zhang*

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 24th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 崔天晓, 米扎尼也古丽·卡哈尔, 叶·叶尔丁其木克, 崔挺, 张继云. 结缔组织病相关性间质性肺病发病机制及相关因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1675-1681. DOI: 10.12677/acm.2024.1441209

Abstract

Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD) is a group of systemic autoimmune diseases that result in pulmonary interstitial abnormalities or pulmonary fibrosis but the pathogenesis of CTD-ILD is currently unknown. Several common risk factors are associated with idiopathic pulmonary fibrosis, an extensively studied fibrotic lung disease that includes genetic abnormalities and environmental risk factors. The main pathogenic mechanism is that these risk factors promote the dysfunction of alveolar type II cells and trigger many downstream fibrogenic pathways, including inflammatory cascades, leading to the proliferation and activation of lung fibroblasts, causing abnormal lung remodeling and repair, leading to interstitial pathology and pulmonary fibrosis. In CTD-ILD, dysregulation of inflammatory regulatory pathways is the main cause. However, confirmatory studies are needed. Understanding the pathogenesis is necessary to develop and tailor more targeted treatments and provides newly discovered disease biomarkers for early diagnosis, clinical monitoring, and disease prognosis. This review provides an overview of the pathogenesis of CTD-ILD and the biological drivers that promote the discovery of disease biomarkers.

Keywords

Connective Tissue Disease, Lung Interstitial Disease, Laboratory Indicators

Copyright © 2024 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)是一种累及多器官的慢性炎症性和自身免疫性疾病, 其包括类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)、混合性 CTD (Mixed Connective Tissue Disease, MCTD)和未分化 CTD (Undifferentiated Connective Tissue Disease, UCTD)、系统性硬化症(Systemic Sclerosis, SSc)、系统性血管炎(Systemic Vasculitis, SV)、多发性肌炎(Polymyositis, PM)等[1]。CTD-ILD 患者的组织学类型多样, 包括非特异性间质性肺炎(NSIP)、常见性间质性肺炎(UIP)、器质性肺炎、弥漫性肺泡损伤和淋巴样间质性肺炎。虽然 ILD 的比例不同, 但 NSIP 模式占很大比例, 尤其是 SSc、DM 和/或 PM 和 MCTD, 其次是 UIP 模式[2]。总而言之, 间质性肺疾病(ILD)如同一颗隐藏在体内的定时炸弹, 对于 CTD 患者而言尤为需要警惕[2] [3]。故早期和准确的诊断对于有效管理 CTD-ILD 患者至关重要, 有效的诊疗不仅可以改善肺功能还可以稳定病情, 从而改善患者预后。生物标志物被定义为正常生物学过程和致病过程的指标, 有希望提高我们准确诊断 ILD 和预测疾病轨迹的能力, 理想的生物标志物应该是非侵入性的或微创的, 具有预测感兴趣终点的高精度。在 CTD 患者中, 最可能为临床决策提供信息的生物标志物是那些在呼吸道症状和进展表型发展之前预测早期疾病的生物标志物。在过去的十年中, 许多研究已经确定了基于血液和高分辨率计算机断层扫描(HRCT)的候选生物标志物, 最近的组学研究将复合生物标志物添加到 CTD-ILD 人群中潜在的临床相关生物标志物列表中。然而, 临床实施的障碍仍然存在。本文综述了 CTD-ILD 生物标志物研究的最新进展, 重点介绍了血液和 HRCT 生物标志物, 并强调了在 CTD-ILD 患者中推进这些生物标志物临床应用的策略。

2. 发病机制

CTD-ILD 的病因尚不清楚, 目前关于其发病机制的假说主要是基于 SSc 研究的外推数据。目前最主要基于两种形成机制: 环境病原体引发的炎症可导致炎症细胞流入间质和肺泡间隙, 引起肺泡上皮损伤 [2]。炎症和上皮损伤导致肺成纤维细胞和肌成纤维细胞的招募和激活, 产生大量的细胞外基质蛋白和填充 [4] [5] [6]。最后肺内纤维化形成瘢痕。另外一种为肺损伤引发局部炎症可诱导自身抗原表达从而导致肺部产生自身抗体 [7]。这可能通过随后与疾病相关的自身抗体和抗原的结合而延续, 从而导致进一步的肺部炎症和纤维化。自身免疫介导的 CTD 的主要病理特征是血管和结缔组织的慢性炎症, 可影响任何器官, 导致多系统损伤 [8]。肺间质性肺病是 CTD 患者肺部受累的较严重形式之一。它包括不同程度的炎症和肺间质纤维化。

3. CTD-ILD 相关标志物研究进展

3.1. KL-6

KL-6 被归类为人粘蛋白 1, 主要通过 II 型肺泡肺细胞再生产生, 已被证实为 ILD 疾病活动的生物标志物 [9]。最近, 血清 KL-6 水平升高被认为是通过 PFT 测量的严重程度指标, 也是 SSc 患者早期进展的预测因子 [10]。炎症性肌炎相关性肺间质炎的预后不良也与血清 KL-6 水平呈正相关 [11]。尽管在 CTD-ILD 领域中, KL-6 的临床意义逐渐显现, 但在可能伴有 ILD 的各种自身免疫性疾病患者中, 其在 ILD 诊断和测量中的作用需要明确。与无 ILD 的 CTD 患者相比, CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平升高, 肺间质累及范围与 KL-6 水平显著成正比 [12]。肺一氧化碳弥散能力百分比 (DLCO) 和强迫肺活量 (FVC) 参数与 KL-6 水平呈负相关 [13]。

3.2. IL-6

IL-6 在多种结缔组织疾病的病理生理学中发挥重要作用, 是治疗类风湿关节炎的重要靶点。IL-6 水平与 RA-ILD 病程及活动度评分 DAS28 呈显著正相关 [14], 提示 IL-6 的发生与全身炎症反应有关, IL-6 可能是 ILD 发生的关键驱动因子。此外, 血清 IL-6 与 SSc-ILD 密切相关, 可能参与 SSc-ILD [15] 的发生发展。作为一种核心炎症因子, IL-6 由活化的 T 细胞、成纤维细胞和巨噬细胞在对外界刺激的反应中产生, 并参与多种免疫疾病的发展。国外一项研究证实 [16] IL-6 促进 A549 细胞 E-cadherin mRNA 和蛋白表达下调, N-cadherin 和 Vimentin mRNA 和蛋白表达上调, 从而促进 EMT 的发生。并且还发现上述异常表达可能与促进 A549 细胞中 JAK1、JAK2、STAT3 表达磷酸化增加, 进而参与肺泡上皮细胞的 EMT, 有助于 ILD 的发展。Chengxing Ma 等人 [17] 研究表明到 CTD-ILD 组 IL-6 水平明显升高, 急性加重组患者的 IL-6 高于稳定型 CTD-ILD。并且血清 IL-6 与 PaO₂/FiO₂ 比值、预测肺活量百分比呈负相关和总磨玻璃不透明 (GGO) 评分呈正相关。Lee 等 [18] 证实血清 IL-6 可作为诊断标志物预测不同诊断类型的 ILD。虽然 IL-6 在 CTD-ILD 中的作用尚未阐明, 但我们推测 IL-6 的促炎和促纤维化特征在 CTD-ILD 及其相关急性加重状态的发病机制中至关重要。未来需要更多临床研究证实 IL-6 在肺间质进展中的作用, 从而为临床带来新的靶点。

3.3. 维生素 D 及衍生物

炎症细胞释放细胞因子, 促进炎症反应和纤维化。与具有充足维生素 D 水平受试者相比, 维生素 D 缺乏的受试者受损肺组织的平均体积更大 (约 2.7 立方厘米)。中等维生素 D 水平或维生素 D 不足患者全肺扫描中发现早期的 ILD 的可能性提高 50%~60% [19]。CTD-ILD 患者血清维生素 D 水平显著降低, 维生素 D 缺乏是 CTD-ILD 的危险因素 [20]。维生素 D 可抑制树突状细胞的成熟和分化, 减少白介素-12

(Interleukin-12, IL-12)和白介素-23 (Interleukin-23, IL-23)等促炎细胞因子的产生, 增加白介素-10 (Interleukin-10, IL-10)等抗炎因子的合成, 进而改变 T 细胞的分化能力, 促使 T 细胞在成长中, 从 Th1 和 Th17 向 Th2 和调节性 T 细胞方向转化[21]。在炎症阶段维生素 D 的免疫调节可降低炎症细胞因子水平, 防止炎症反应的进一步扩大。另外一项动物实验中证实维生素 D 缺乏可通过加重 TGF- β /Smad2/3 介导的上皮-间质细胞转化(Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT)来加剧博来霉素诱导的肺纤维化[22]。Sherin [23] 团队研究发现无肺部受累的 RA 患者相比, RA-ILD 患者的维生素 D 血清水平降低, 多元分析表明维生素 D 水平降低是 RA 患者肺部受累的独立影响因素。同样在 ILD 研究中, 梁志强[24]等人将 DM 患者、DM-ILD 患者以及健康志愿者 25-(OH)D 水平进行对比, 发现 DM-ILD 患者以及 DM 患者 25-(OH)D 水平均值明显低于健康受试者, 并且在 DM-ILD 患者中, 97.53% 患者的 25-(OH)D 水平较低, 其中严重缺乏以及缺乏维生素 D 的患者分别为 19.75% 和 35.81%。近年来部分观点认为在 CTD-ILD 的患者中, FVC、DLCO 的下降同维生素 D 缺乏之间存在显著相关性[25]。以上均提示 25-(OH)D 可能是预测 CTD-ILD 进展的敏感指标。

3.4. 血常规衍生物

3.4.1. SII

2014 年, Hu [26]等首次提出 SII 的概念, 它整合了血小板、淋巴细胞和中性粒细胞三个参数, 比起其他炎症指标, 合反应全身性免疫炎症状态。并且有研究将 SII 作为肿瘤发生和治疗效果监测的标志物, 用于监测和指导肿瘤发生及预后[27] [28] [29] [30]。在病理生理上, 炎症导致中性粒细胞和血小板计数增加, 同时伴有淋巴细胞计数减少[31]。中性粒细胞释放蛋白水解酶和自由基, 加强炎症过程。较高的 SII 通常表示较强的炎症反应和较弱的免疫反应。SII 在白塞病(Behcet, BD)患者中可作为区分疾病活动度的相关指标[32]。RA 组的 SII 高于对照组, 且上述指标与疾病活动评分 DAS28 及炎症性指标 ESR、CRP 呈正相关[33]。结缔组织病患者的平均 NLR 值为 2.8, SII 值超过 500 可能为肺间质受累的标志[34], 并且 Mingjie Lu 通过对 161 名 CTD-ILD 患者进行比较发现女性 CTD-ILD 患者 SII 低于男性[35]。这些结果表明, SII 可能可以更准确地反应炎症反应状态和宿主免疫之间平衡的更可观的指标。对于免疫炎症状态预测能力强于炎症细胞因子。

3.4.2. CAR

许多炎性反应性疾病会出现 CRP 的升高与血清 Alb 减低, 二者间具有显著相关性。CRP 由肝脏合成, 炎症反应发生时其血液水平变化迅速而明显, 升高的血液水平与激活的炎症和对组织损伤的急性期生化反应的发作和程度相关[36]。新出现的证据表明, CRP 不仅表明炎症, 而且还调节先天免疫和炎症进展, CRP 大幅度升高, 可以进一步诱发内皮功能障碍和单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1)表达上调[37]。在 ILD 患者肺间质中, MCP-1 通过募集和激活单核细胞和淋巴细胞参与肺纤维化过程中的炎症和纤维化反应, 通过促进间充质干细胞的增殖、胶原蛋白的分泌和促纤维化细胞因子的产生参与肺组织的细胞外间质沉积和结构改变, 从而参与 ILD 的发生发展[38]; Alb 是一种负性急性期反应物, 由肝脏产生的一种蛋白质, 维持血浆胶体渗透压、参与某些物质的血管内转运、炎症反应、血栓形成和脂质代谢等。最新研究发现 CAR 是系统性炎症的新标志物, CAR 可以作为预后指标[39], 高水平的 CAR 值与炎症负担增加、不良预后和病死率相关[40] [41] [42] [43]。但是国内外关于 CAR 在 CTD-ILD 中的研究较少, 一项临床研究指出 RA 患者与 SLE 患者和健康对照组相比, RA 患者的 CAR 浓度显著升高 CAR 与 CRP 呈正相关, 其可作为确定 RA 炎症的潜在指标[44]。Ha [45]等人认为合并间质性肺炎的 PM/DM 患者 CAR 值较未合并间质性肺炎的 PM、DM 患者明显升高。王月[46]等人指出 CAR 是 DM/PM 合并间质性肺炎与 DM/PM 的重要鉴别诊断指标。综上 CAR 可能参与了 CTD-ILD 的形成过程, 但是具

体作用机制尚不明确。

4. 总结与展望

ILD 病程可呈急性、亚急性及慢性经过。急性期及亚急性期以炎症病变为主，疾病晚期成纤维细胞形成。可见炎症与肺间质纤维化过程贯穿于 ILD 病变全过程，但是目前对 CTD-ILD 中早期及进展期的指标报道较少，如果将一些价格低廉且较易获得的细胞因子、抗体、炎症细胞因子等相关指标应用于 CTD-ILD 的诊断中，未来可以更好地判断 CTD-ILD 患者的肺间质病变情况，尽早对疾病的把握起到很好作用，不仅可以提高临床医师对 CTD-ILD 的防治率，还可以拓展 CTD-ILD 诊断思路。

参考文献

- [1] Spagnolo, P., Distler, O., Ryerson, C.J., *et al.* (2021) Mechanisms of Progressive Fibrosis in Connective Tissue Disease (CTD)-Associated Interstitial Lung Diseases (ILDs). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 143-150. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217230>
- [2] Joy G.M., Arbiv, O.A., Wong, C.K., *et al.* (2023) Prevalence, Imaging Patterns and Risk Factors of Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Review*, **32**, Article ID: 220210. <https://doi.org/10.1183/16000617.0210-2022>
- [3] Otaki, N., Motomura, Y., Terooatea, T., *et al.* (1970) Activation of ILC2s through Constitutive IFN γ Signaling Reduction Leads to Spontaneous Pulmonary Fibrosis. *Nature Communications*, **14**, Article No. 8120.
- [4] Oldham Justin, M., Lee Cathryn, T., Wu, Z., *et al.* (2022) Lung Function Trajectory in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **59**, Article ID: 2101396. <https://doi.org/10.1183/13993003.01396-2021>
- [5] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., *et al.* (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, E18-E47.
- [6] Wijisenbeek, M., Suzuki, A. and Maher, T.M. (2022) Interstitial Lung Diseases. *Lancet*, **400**, 769-786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2)
- [7] Cerro Chiang, G. and Parimon, T. (2023) Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2405. <https://doi.org/10.3390/ijms24032405>
- [8] Kuwana, M., Bando, M., Kawahito, Y., *et al.* (2023) Identification and Management of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: Evidence-Based Japanese Consensus Statements. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **17**, 71-80. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2176303>
- [9] 卢俊慧, 徐浩, 宋远圆, 等. 人血清 KL-6 对结缔组织病相关间质性肺病诊断价值的研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(10): 1806-1808, 1812.
- [10] 朱雪华, 秦亦如, 农骥郢, 等. 血清涎液化糖链抗原 6 对肺部疾病预警作用研究进展[J]. 中国职业医学, 2023, 50(1): 104-109.
- [11] 刘玉梦, 许爱国, 赵玉苗, 等. 血清 KL-6 对多发性肌炎/皮肌炎合并肺部疾病的临床价值[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(10): 10-12.
- [12] 郑倩倩, 魏小松, 范晓云, 等. 血清 KL-6 水平与常见结缔组织病并发肺间质病变的关系研究[J]. 安徽医学, 2023, 44(1): 27-31.
- [13] Lee, J.S., Lee, E.Y., Ha, Y.J., *et al.* (2019) Serum KL-6 Levels Reflect the Severity of Interstitial Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1835-9>
- [14] 吴明福. 不同病程类风湿性关节炎患者 IL-6、RF、ASO 变化及与其 DAS28 评分的关联性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(16): 2862-2864.
- [15] Castro, S.V. and Jimenez, S.A. (2010) Biomarkers in Systemic Sclerosis. *Biomarkers in Medicine*, **4**. <https://doi.org/10.2217/bmm.09.79>
- [16] Liu, Y.P., Hu, M., Fan, G.Z., *et al.* (2022) Effect of Baricitinib on the Epithelial-Mesenchymal Transition of Alveolar Epithelial Cells Induced by IL-6. *International Immunopharmacology*, **110**, Article ID: 109044. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109044>

- [17] Ma, C.X., Meng, K.F., Shi, S.Y., *et al.* (2023) Clinical Significance of Interleukin-6, Total Bilirubin, CD3+ CD4+ T Cells Counts in the Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 393. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01384-0>
- [18] Lee, J.H., Jang, J.H., Park, J.H., *et al.* (2021) The Role of Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker for Predicting Acute Exacerbation in Interstitial Lung Diseases. *PLOS ONE*, **16**, e0255365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255365>
- [19] Kim, S.M., Zhao, D., Podolanczuk, A.J., *et al.* (2018) Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Computed Tomography Markers of Subclinical Interstitial Lung Disease among Community-Dwelling Adults in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The Journal of Nutrition*, **148**, 1126-1134. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy066>
- [20] Deng, M., Tang, L., Huang, D., *et al.* (2018) Vitamin D Deficiency in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **36**, 1049-1055.
- [21] Fakhoury, H.M.A., Kvietyts, P.R., AlKattan, W., *et al.* (2020) Vitamin D and Intestinal Homeostasis: Barrier, Microbiota, and Immune Modulation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **200**, Article ID: 105663. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663>
- [22] Li, S.R., Tan, Z.X., Chen, Y.H., *et al.* (2019) Vitamin D Deficiency Exacerbates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Partially through Aggravating TGF- β /Smad2/3-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 266. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1232-6>
- [23] Sherin, H., Dalia, E., Diab, H., *et al.* (2019) Vitamin D Deficiency and Pulmonary Affection in Rheumatoid Arthritis. *Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis*, **68**, 614-623. https://doi.org/10.4103/ejcdt.ejcdt_65_19
- [24] 梁志强. 血清 25 羟维生素 D 与皮炎相关肺间质病变相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2019.
- [25] Gao, Y., Zhao, Q., Qiu, X., *et al.* (2020) Vitamin D Levels Are Prognostic Factors for Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Aging*, **12**, 4371-4378. <https://doi.org/10.18632/aging.102890>
- [26] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [27] Liu, B., Wang, J., Li, Y.Y., *et al.* (2023) The Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Rheumatoid Arthritis: Evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03018-6>
- [28] Song, Y.C., Guo, W.C., Li, Z.P., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated with Hepatic Steatosis: Evidence from NHANES 2015-2018. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1058779. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1058779>
- [29] Cao, Y., Li, P.X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Association of Systemic Immune Inflammatory Index with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Hypertensive Individuals: Results from NHANES. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1087345. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1087345>
- [30] Ding, P.A., Guo, H.H., Sun, C.Y., *et al.* (2022) Combined Systemic Immune-Inflammatory Index (SII) and Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Chemotherapy Response and Prognosis in Locally Advanced Gastric Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy with PD-1 Antibody Sintilimab and XELOX: A Prospective Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02199-9>
- [31] Fioranelli, M., Rocchia, M.G., Flavin, D. and Cota, L. (2021) Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5277. <https://doi.org/10.3390/ijms22105277>
- [32] Tanacan, E., Dincer, D., Erdogan, F.G., *et al.* (2021) A Cutoff Value for the Systemic Immune-Inflammation Index in Determining Activity of Behçet Disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, **46**, 286-291. <https://doi.org/10.1111/ced.14432>
- [33] Choe, J.Y., Lee, C.U. and Kim, S.K. (2023) Association between Novel Hematological Indices and Measures of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina*, **59**, Article 117. <https://doi.org/10.3390/medicina59010117>
- [34] Ruta, V.M., Man, A.M., Alexescu, T.G., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index-Biomarkers in Interstitial Lung Disease. *Medicina*, **56**, Article 381. <https://doi.org/10.3390/medicina56080381>
- [35] Lu, M.J., Gong, L., Huang, C.Y., *et al.* (2022) Analysis of Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 161 Patients: A Retrospective Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 8617-8625. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S391146>
- [36] Zhou, P., Shen, Q.X., Zhou, S.T., *et al.* (2023) The Prognostic Role of C-Reactive Protein to Albumin Ratio and An-

- ti-MDA5 Antibody-Positive in Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 3863. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30595-y>
- [37] Wang, Y.J. and Zhang, Y.M. (2012) Relationship between Hs-CRP、MCP-1、SICAM-1 and Pulse Pressure in Old Patients with Essential Hypertension. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*.
- [38] Wu, C.Y., Li, L. and Zhang, L.H. (2019) Detection of Serum MCP-1 and TGF- β 1 in Polymyositis/Dermatomyositis Patients and Its Significance. *European Journal of Medical Research*, **24**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s40001-019-0368-7>
- [39] 郑云云, 徐文付, 刘进生, 等. 血清 IL-6、CAR 联合 NLR 对新生儿呼吸窘迫综合征患儿病情和预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1364-1368.
- [40] 王铭, 吕晓雨, 罗雨青, 等. 早期监测 PCT、CAR、D-二聚体结合 ISS、APACHE II 评分对 EICU 创伤患者预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(2): 51-57.
- [41] 鲁建亮, 刘梦月. C 反应蛋白/白蛋白比值与终末期癌症患者短期预后的关系探讨[J]. 肿瘤基础与临床, 2023, 36(3): 236-240.
- [42] 沈丹凤, 汤晨雪. AAPR、NLR、CAR 与原发肝癌肿瘤包膜侵犯、Ki67 指数的相关性以及对疾病预后的评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(7): 862-865.
- [43] 曹晓宇. 罕见结缔组织疾病临床特征和发病机制的初步探讨[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2020.
- [44] He, Y.J., Tang, J.F., Wu, B.D., *et al.* (2019) Correlation between Albumin to Fibrinogen Ratio, C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Th17 Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinica Chimica Acta*, **500**, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.009>
- [45] Ha, Y.J., Hur, J., Jin Go, D., *et al.* (2018) Baseline Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Predict Survival in Patients with Adult Polymyositis and Dermatomyositis: A Retrospective Observational Study. *PLOS ONE*, **13**, e0190411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190411>
- [46] 王月. NLR、CAR、PLR 和 MLR 与多发性肌炎/皮肌炎合并间质性肺病疾病活动度相关性及相关危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.