

综述

多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺病治疗的研究进展

郑晓峰, 徐 凌

上海交通大学医学院附属第六人民医院呼吸与危重症医学科, 上海 200233

[摘要] 多发性肌炎/皮肌炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM) 是一组病因未明, 以骨骼肌炎症浸润为特征的异质性自身免疫性疾病。PM/DM 患者中间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的发病率较高, 合并 ILD 是影响 PM 和 DM 患者预后的最重要因素。现有证据表明 PM/DM 相关 ILD 异质性大, 需要结合 ILD 的起病形式、进展速度、病变受累范围、实验室检查、是否存在预后不良因素以及对治疗的反应等进行个体化施治。文章总结了近年来 PM/DM 相关 ILD 在治疗方面的研究进展, 包括传统治疗药物的选择、用药时机、临床上在该领域尝试的新的相关用药 (如生物制剂、Janus 激酶抑制剂)、静脉输注免疫球蛋白、抗纤维化药物, 以及潜在的有效的非药物治疗方法, 旨在帮助临床医师更好地制定 PM/DM-ILD 治疗方案, 从而改善患者的预后。

[关键词] 多发性肌炎; 皮肌炎; 间质性肺病; 药物治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.04.015 **[中图分类号]** R593.2 **[文献标志码]** A

Research progress in the treatment of interstitial lung disease related to polymyositis/dermatomyositis

ZHENG Xiaofeng, XU Ling

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

[Abstract] Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by inflammatory cell infiltration in skeletal muscles with unknown etiology. The incidence of interstitial lung disease (ILD) in PM/DM is higher. ILD is the most important factor affecting its prognosis. Existing evidence suggests that there is significant heterogeneity in PM/DM-related ILD, which requires individualized treatment based on the onset form, progression rate, lesion involvement range, laboratory examination, presence of adverse prognostic factors, and response to treatment of ILD. This article summarizes the research progress in the treatment of PM/DM-related ILD in recent years, including the selection of traditional therapeutic drugs, timing of medication, and new drugs attempted in this field in clinical practice (such as biological agents and Janus kinase inhibitors), intravenous immunoglobulin, anti-fibrotic drugs, and potentially effective non-drug treatment methods, aiming at providing reference for clinical doctors to formulate PM/DM-ILD treatment plans and improve patient prognosis.

[Key words] polymyositis; dermatomyositis; interstitial lung disease; medication

多发性肌炎/皮肌炎 (polymyositis/dermatomyositis, PM/DM) 是一组病因不明, 以侵犯骨骼肌为主, 可累及肺、肾等多个脏器的自身免疫性疾病。PM/DM 患者中间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 的总发病率为 41%, 其中亚洲人群为 50%^[1]。ILD 是影响预后的最重要因素。PM/DM-ILD 的治疗推荐多来自回顾性研究、病例报道和专家意见。近年, 也有一些前瞻性对照

研究结果公布。本文对 PM/DM-ILD 在治疗方面的研究进展进行系统总结, 以期为临床治疗方案制定提供参考。

1 传统药物治疗

1.1 糖皮质激素

PM/DM-ILD 治疗方案以糖皮质激素为基础。泼

[作者简介] 郑晓峰 (1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: 1532801370@qq.com。

[通信作者] 徐 凌, 电子信箱: quanlingxu@163.com。

[Corresponding Author] XU Ling, E-mail: quanlingxu@163.com.

尼松推荐剂量在0.5~1.5 mg/(kg·d),最大日剂量不超过80 mg;其初始用药剂量常维持2~8周,而后视患者临床症状、高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)结果、肺功能改善情况逐渐减量,至维持泼尼松5~10 mg/d;若病情稳定,持续1年可考虑停药^[2-3]。对于快速进展,伴随呼吸困难的PM/DM-ILD患者,可采用激素冲击治疗,即连续3 d采用500~1 000 mg/d甲泼尼龙静脉滴注,3 d后过渡至口服泼尼松1.0 mg/(kg·d),而后视情况减量^[4]。

1.2 免疫抑制剂

1.2.1 免疫抑制剂的类型选择 激素联合免疫抑制剂对于存在临床症状及实验室指标异常的PM/DM-ILD患者,较单一激素治疗效果更好。但是,由于缺乏大规模的前瞻性研究结论支持,哪种免疫抑制剂作为首选,目前仍存在异议。一篇纳入了553例特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)相关ILD患者(40%为DM)的meta分析显示^[5]:对于慢性ILD患者,激素联合一种免疫抑制剂相较于单用激素未显示出更好的疗效。而对于快速进展性间质性肺病(rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD)患者,激素联合一种免疫抑制剂的疗效优于单用激素;3个月生存率,激素组为51.7%,联合环磷酰胺组为72.4%,联合环孢素组为69.2%。2019年的一项回顾性研究^[6]显示,硫唑嘌呤与霉酚酸酯均能改善患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预计值的百分比,但只有硫唑嘌呤组一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)占预计值的百分比有改善,36个月时硫唑嘌呤组的激素剂量可以维持在更低水平,但不良反应较霉酚酸酯组更多。一项对250例IIM-ILD患者的回顾性研究^[7]显示,他克莫司组与其他常规免疫抑制剂组比较,有较高的生存率和较低的复发率;与硫唑嘌呤相比,他克莫司显著提高了患者12个月的生存率,与氨甲蝶呤或环磷酰胺比较,他克莫司明显降低了疾病的复发率。该研究揭示了他克莫司相对于其他类型免疫抑制剂在IIM-ILD治疗中的优越性。而FUJISAWA等^[8]的一项前瞻性多中心随机研究进一步比较了同为钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)的环孢素与他克莫司治疗PM/DM-ILD的效果,结果显示2组患者在52周时

FVC占预计值的百分比都明显改善;但52周时的疾病无进展生存率,他克莫司组为87%,环孢素组为71%,提示他克莫司的治疗效果比环孢素更佳。氨甲蝶呤被认为是一种潜在的肺毒性药物。虽然有证据表明氨甲蝶呤在用于治疗结缔组织病(connective tissue disease, CTD)时并不会增加ILD的发病率或死亡率^[9],但通常情况下应避免使用该药。

1.2.2 CNI的使用时机 CHEN等^[7]的研究表明CNI的疗效优于其他常规免疫抑制剂。GO等^[10]进一步探讨了CNI的使用时机,发现环孢素早期治疗组较晚期治疗组(其他免疫抑制剂无效后给予环孢素治疗)具有生存优势。早期治疗组影像学表现稳定;晚期治疗组加用环孢素前的影像学评分显示疾病出现恶化趋势,加用环孢素后影像学表现稳定。因此,早期应用CNI可能会改善患者的长期预后。

1.2.3 多种免疫抑制剂的使用 尽管激素联合一种免疫抑制剂属于有效的方案,但仍有部分PM/DM-ILD患者对此治疗反应差。因此,KAMEDA等^[11]探讨了三药联合的疗效。该研究纳入了22例急性/亚急性DM-ILD患者,以2年生存期为节点,证实了激素联合环磷酰胺及环孢素的患者预后较激素单纯联合一种免疫抑制剂的患者更好。虽然该研究样本数较少,但仍提示对于急性/亚急性PM/DM-ILD患者,三药联合优于两药联合。NAKASHIMA等^[12]进行了进一步研究,纳入了28例抗黑色素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA-5)抗体阳性患者,发现早期使用高剂量激素联合CNI和静脉注射环磷酰胺的方案,患者生存率显著改善,6个月生存率为75%,而接受常规升级治疗的14例历史对照组的生存率为28.6%。TSUJI等^[13]的一项多中心前瞻性激素联合静脉环磷酰胺和他克莫司治疗抗MDA-5抗体阳性DM-ILD的研究显示,与逐步升级治疗的历史对照组相比,初始三药联合组6个月及12个月的患者生存率明显升高。这表明针对特征人群,早期三联用药相较于激素或二联用药控制不佳后加用另一种药物可改善患者生存状况。该研究还发现,在逐步给药组,住院7 d内使用药物数量多的患者生存率较高;而到52周时,使用两药(糖皮质激素+环磷酰胺/CNI)治疗的患者生存率高于糖皮质激素单药治疗者,使用三药的患者生存率最低^[13]。这可能是由于疾病早期处于ILD急性期,此时药物治疗效果收益高于其不良反应;而随着病情转归,ILD本

身对患者的影响减弱,此时药物不良反应对疗效的影响则更显著。因此,对于存在RP-ILD、抗MDA-5抗体阳性等提示疾病短期内进展的因素时,建议激素同时联合应用2种免疫抑制剂,可以降低患者短期死亡率,但同时应综合考虑患者长期收益及后续生活质量。若患者本身属于感染高危人群或对免疫抑制剂治疗不耐受,早期激素联合一种免疫抑制剂治疗也属于较为稳妥的治疗办法。

综上,在没有禁忌的情况下,在PM/DM-ILD治疗上对于免疫抑制剂的选择首先推荐CNI,他克莫司较环孢素效果可能更佳。若患者本身存在急性/亚急性病程、抗MDA-5抗体阳性等提示疾病进展迅速的因素,可以在激素基础上早期联合使用2种免疫抑制剂。

2 二线用药

2.1 生物制剂

生物制剂较传统药物具有选择性高、特异性强、疗效佳的优势。目前报道,针对CD20、CD25及CD38位点的生物制剂可改善PM/DM-ILD的预后。

2.1.1 CD20单抗(利妥昔单抗) CD20分子只存在于B淋巴细胞表面,CD20单抗通过作用于CD20靶向耗竭B细胞,用于治疗类风湿性关节炎、肉芽肿伴多血管炎等免疫系统疾病以及血液系统疾病^[14]。利妥昔单抗治疗PM/DM-ILD的数据多来自于回顾性研究和小型病例报道。一篇meta分析^[15]显示,该药治疗IIM-ILD(非抗合成酶抗体综合征)能获得47.4%的改善率和51%的稳定率。另一篇系统综述^[16]纳入了35例抗MDA-5抗体阳性DM-ILD患者,绝大部分患者在给予利妥昔单抗前已接受了激素和至少一种免疫抑制剂治疗。结果显示:利妥昔单抗对DM-ILD的改善率为71.43%,其中慢性ILD为75%,RP-ILD为70.97%;低剂量和常规剂量组的应答率分别为77.78%和69.23%,生存率分别为66.67%和69.23%。2023年有研究团队发表了利妥昔单抗与环磷酰胺治疗CTD相关ILD的双盲、双模拟、随机对照2b期研究结果^[17]。该研究入组严重或进行性ILD患者,其中45.4%为IIM-ILD,结果提示利妥昔单抗在改善肺功能、6 min步行距离、生活质量以及总生存期、无进展生存期方面并不优于环磷酰胺;但与环磷酰胺相比,利妥昔单抗的不良事件更少,且48周

内皮质类固醇暴露量更少。

2.1.2 其他生物制剂 巴利息单抗通过作用于CD25靶向作用于T细胞和B细胞。达雷妥尤单抗通过作用于CD38靶向作用于B细胞。托珠单抗则是一种白介素-6(interleukin-6, IL-6)受体拮抗剂。目前,有个案报道这3种药物治疗抗MDA-5抗体阳性RP-ILD有效,但仍需要高质量的对照研究证明其可靠性^[18-20]。

综合上述研究,我们有理由相信利妥昔单抗对于难治性PM/DM-ILD是一种可供选择的后线治疗药物;而对于严重IIM-ILD,利妥昔单抗也可作为诱导药物用于一线治疗。

2.2 Janus激酶抑制剂

干扰素调控基因的上调是成年DM和幼年DM的关键特征。因此,通过抑制Janus激酶(Janus kinase, JAK)来阻断干扰素信号通路是DM的一种潜在治疗选择^[21]。托法替布是一种JAK抑制剂,被批准用于类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎和特应性皮炎的治疗。它可以抑制JAK1和JAK3,并在较小程度上抑制JAK2的信号转导。已经有小样本研究和个案报道表明托法替布对于早期抗MDA-5抗体阳性临床无肌病性皮肌炎(clinically amyopathic dermatomyositis, CADM)相关ILD、难治性DM-ILD^[22-23]及存在预后不良因素的PM/DM-ILD患者有治疗效果^[24]。托法替布与免疫抑制剂之间孰优孰劣,尚不明确。FAN等^[25]对抗MDA-5抗体阳性ILD患者的回顾性研究显示,托法替布组的6个月和1年死亡率显著低于他克莫司组;对RP-ILD患者的分析亦得到同样结果,2组患者的不良事件发生率和停药率相似。托法替布目前多用于难治性患者的治疗,该药是否能取代免疫抑制剂成为PM/DM-ILD的一线治疗药物,还需要大型临床前瞻性研究证实。

3 其他药物治疗

3.1 静脉输注免疫球蛋白

1987年静脉输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)首次用于治疗PM,1993年首次用于DM。在这之后的30多年间,IVIG用于治疗IIM的依据多来自于小型试验。2022年发表的ProDERM研究^[26]是第一个大型前瞻性、随机双盲安慰剂对照、Ⅲ期临床试验,证明了IVIG治疗DM

的有效性和安全性。基于这项研究, IVIG 获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准, 用于治疗 DM。这标志着 IVIG 治疗 DM 的证据级别已从病例报道和专家共识上升到随机对照研究。但是, 遗憾的是该研究并未关注 IVIG 对 DM-ILD 的疗效^[26-27]。我国的一项回顾性研究^[28]显示, 一线使用包含 IVIG 的治疗与对照组相比, 能显著降低新发抗 MDA-5 抗体阳性 RP-ILD 患者 3 个月(19.4% vs 52.9%)及 6 个月的死亡率(22.6% vs 52.9%), 提高 3 个月的缓解率。IVIG 通过调节淋巴细胞和网状内皮功能, 抑制促炎因子的产生, 修饰补体激活, 从而发挥免疫抑制和抗炎作用。IVIG 通常耐受性良好, 安全性也很好。

3.2 抗纤维化药物

目前有 2 种药物获批用于治疗特发性肺间质纤维化, 即吡非尼酮和尼达尼布。尼达尼布还先后获批用于治疗进行性纤维化性间质性肺病(progressive fibrosing interstitial lung diseases, PF-ILD)以及系统性硬化相关 ILD。因此, 若 PM/DM-ILD 表现为 PF-ILD 时, 可使用尼达尼布治疗。但对于其他类型的 PM/DM-ILD, 目前没有治疗推荐。吡非尼酮在这方面有 3 项前瞻性研究结果公布。LI 等^[29]的研究显示, 对于亚急性 CADM-ILD 患者, 吡非尼酮能显著改善生存率(90% vs 44.4%), 但对急性 CADM-ILD 患者的生存无影响。CHEN 等^[7]对 IIM-ILD 患者的研究显示, 与他克莫司单药治疗组相比, 他克莫司联合吡非尼酮治疗组胸部 HRCT 评分及呼吸相关疾病复发率较低, 但 2 组累积生存率无明显差异。WANG 等^[30]对 111 例 CTD-ILD 患者进行了研究, 其中 IIM-ILD 共有 51 例。经过 24 周治疗后, 与未服用吡非尼酮的患者相比, 吡非尼酮组 FVC 显著升高, 且在具有非普通型间质性肺炎倾向的 IIM 患者中有更好的治疗效果。尼达尼布在这方面仅有一项回顾性研究^[31], 结果显示, 尼达尼布能提高 IIM-ILD 患者的生存率, 降低 RP-ILD 的发生率。因此, 对于 PM/DM-ILD 患者, 可在免疫抑制剂治疗基础上加用抗纤维化药物治疗。

4 非药物治疗

4.1 血浆置换

DM/CADM 相关 ILD 患者的血清中许多炎症细胞因子和趋化因子, 如 I 型干扰素、IL-6、IL-8、IL-

10、IL-15 和 IL-18 升高。而对于存在不良预后指标如抗 MDA-5 抗体阳性患者, 上述治疗可能无法达到预期效果^[13], 此时血浆置换(plasma exchange, PE)可能会有一定改善作用^[32-34]。有研究^[35]探讨了早期给予 PE 对抗 MDA-5 抗体阳性 RP-ILD 患者的治疗作用, 结果显示在强化免疫抑制治疗 2 周内启动 PE 与单纯强化免疫抑制治疗相比, 能显著提高患者 2 年累积生存率。该研究提示, 在疾病早期阶段启动 PE 治疗, 去除炎症细胞因子和致病性抗 MDA-5 抗体或其免疫复合物可能是一种有前途的治疗策略。

4.2 多黏菌素 B 固定化纤维柱直接血液灌流

多黏菌素 B 固定化纤维柱直接血液灌流(polymyxin B-immobilized fiber direct hemoperfusion, PMX-DHP)是一种使用聚苯乙烯纤维固定多黏菌素 B 的装置, 能结合循环内毒素, 还可有效减少致病炎症介质。对 ILD 急性加重患者的回顾性研究^[36]显示, PMX-DHP 治疗能改善 DM 患者的生存率(80% vs 14%)。该研究还发现, 在急性加重 3 d 内接受 PMX-DHP 治疗的患者, 与在急性加重 4 d 以上接受治疗的患者相比, 有更好的预后。还有研究^[37]显示, 入院后 3 d 内使用 PMX-DHP 能显著提高 CTD-ILD 急性加重患者的 90 d 生存率。

5 治疗方案的选择

PM/DM-ILD 患者临床表现异质性较大。因此, 在制定具体治疗方案时, 需要考虑患者症状、ILD 的起病形式及进展速度、疾病活动度、影像学病变受累范围及类型、肌炎特异性抗体、肺功能受损程度及是否存在预后不良因素等。建议: ①慢性起病(>3 个月)、无肌炎活动表现、无呼吸系统症状的轻中度 ILD(FVC≥50% 和 DLCO≥30%)患者, 可给予密切随访观察, 如病情进展则需开始治疗^[5]。②慢性起病、病情缓慢进展(呼吸道症状和胸部影像学/肺功能在 3 个月中缓慢恶化)的患者, 建议激素联合免疫抑制剂单药治疗^[5,38]。③对于急性(<1 个月)和亚急性(1~3 个月)起病的 PM/DM-ILD 患者, 尽早给予激素联合 CNI 治疗。环孢素血清谷浓度应维持在 100~150 ng/mL 或峰浓度维持在 600~800 ng/mL, 他克莫司谷浓度应调至 5~10 ng/mL^[5,38]。④对于 CADM 或抗 MDA-5 抗体阳性 ILD 患者, 即使 ILD 症

状轻微,初始治疗也应采用免疫抑制剂联合激素^[3-4,39]。若病情进展迅速,则需尽早给予激素+CNi+静脉注射环磷酰胺治疗;病情危重者给予激素冲击治疗。如果观察到多个不良预后因素(发病年龄 ≥ 60 岁,经皮氧饱和度 $<95\%$,C反应蛋白 ≥ 1 mg/dL,铁蛋白 ≥ 500 ng/mL、涎液化糖链抗原-6 ≥ 1 000 U/mL),他克莫司谷浓度应调至10~15 ng/mL,环孢素谷浓度应调至150~200 ng/mL或峰浓度维持在1 000~1 500 ng/mL^[38]。使用CNi存在禁忌时或不适合环磷酰胺治疗时,可以用霉酚酸酯替代^[40]。英国风湿病学会也推荐利妥昔单抗作为RP-ILD患者的诱导治疗药物^[41]。⑤对于复发或难治PM/DM-ILD患者,可换用/加用一种免疫抑制剂,或利妥昔单抗、托法替布,可给予IVIG、PE或PMX-DHP。由于有病情恶化或复发的风险,免疫抑制剂通常需要使用较长时间(通常2~5年)^[42]。目前,托法替布、IVIG、PE主要用于复发或难治性PM/DM-ILD患者的治疗。托法替布的疗效优于他克莫司,一线/早期使用IVIG、PE能提高患者生存率。随着临床研究的不断开展和深入,这些挽救性治疗手段有望进入一线治疗范围。此外,在上述治疗的基础上,对于慢性、亚急性患者可联合抗纤维化药物治疗。

6 总结和展望

PM/DM合并ILD对患者预后影响较大,ILD的

恰当处理是PM/DM治疗的关键一步。但PM/DM-ILD患者在症状、病程、实验室检查以及对治疗反应性等方面异质性较大,需要进行个体化的治疗。在选择药物时,既要考虑药物的疗效,也要兼顾药物可能带来的不良反应。在治疗过程中应定期对患者进行全面评估,根据治疗反应调整治疗方案,同时注意机会性感染的预防,病情稳定后尽可能将激素及免疫抑制剂等保持在较低维持水平。由于目前对PM/DM-ILD的治疗多来自于专家经验、回顾性观察及有限的前瞻性临床研究,需要更多前瞻性随机对照试验提供更多的证据,并寻找对应特征群体的实验室指标,选择最佳治疗方案。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

郑晓峰负责搜集、整理文献及撰写论文;徐凌提出撰写思路,负责论文审阅和修订。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

ZHENG Xiaofeng was responsible for collecting literature and writing the review. XU Ling was responsible for proposing writing ideas, and checking and correcting the content of the review. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-10-16
- Accepted: 2024-01-26
- Published online: 2024-04-28

参·考·文·献

- [1] SUN K Y, FAN Y, WANG Y X, 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.
- [2] DE SOUZA F H C, DE ARAUJO D B, VILELA V S, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 6.
- [3] KOHSAKA H, MIMORI T, KANDA T, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(1): e1-e18.
- [4] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(7): 635-650.
Respiratory Council of Chinese Research Hospital Association. Chinese expert-based consensus statement on diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathy associated interstitial lung disease[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2022, 45(7): 635-650.
- [5] BARBA T, FORT R, COTTIN V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 113-122.
- [6] HUAPAYA J A, SILHAN L, PINAL-FERNANDEZ I, et al. Long-term treatment with azathioprine and mycophenolate mofetil for myositis-related interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2019, 156(5): 896-906.
- [7] CHEN Y, BAI Z, ZHANG Z, et al. The efficacy and safety of tacrolimus on top of glucocorticoids in the management of IIM-ILD: a retrospective and prospective study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 978429.
- [8] FUJISAWA T, HOZUMI H, KAMIYA Y, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: a randomized, open-label trial[J]. *Respirology*, 2021, 26(4): 370-377.
- [9] HALLOWELL R W, DANOFF S K. Diagnosis and management of myositis-associated lung disease[J]. *Chest*, 2023, 163(6): 1476-1491.
- [10] GO D J, PARK J K, KANG E H, et al. Survival benefit associated with early cyclosporine treatment for dermatomyositis-associated

- interstitial lung disease[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(1): 125-131.
- [11] KAMEDA H, NAGASAWA H, OGAWA H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(9): 1719-1726.
- [12] NAKASHIMA R, HOSONO Y, MIMORI T. Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease[J]. *Lupus*, 2016, 25(8): 925-933.
- [13] TSUJI H, NAKASHIMA R, HOSONO Y, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3): 488-498.
- [14] ODDIS C V, REED A M, AGGARWAL R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(2): 314-324.
- [15] XU L, WANG F, LUO F. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1019915.
- [16] HE C, LI W, XIE Q, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung diseases related to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 820163.
- [17] MAHER T M, TUDOR V A, SAUNDERS P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 45-54.
- [18] ZOU J, LI T, HUANG X, et al. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1591-1593.
- [19] HOLZER M T, NIES J F, OQUEKA T, et al. Successful rescue therapy with daratumumab in rapidly progressive interstitial lung disease caused by MDA5-positive dermatomyositis[J]. *Chest*, 2023, 163(1): e1-e5.
- [20] ZHANG X, ZHOU S, WU C Y, et al. Tocilizumab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(7): e227-e228.
- [21] PAIK J J, LUBIN G, GROMATZKY A, et al. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: a systematic literature review[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(2): 348-358.
- [22] CHEN Z, WANG X, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 291-293.
- [23] TAKANASHI S, KANEKO Y, TAKEUCHI T. Tofacitinib in interstitial lung disease complicated with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: a literature review[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(1): 231-237.
- [24] KURASAWA K, ARAI S, NAMIKI Y, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(12): 2114-2119.
- [25] FAN L, LYU W, LIU H, et al. A retrospective analysis of outcome in melanoma differentiation-associated gene 5-related interstitial lung disease treated with tofacitinib or tacrolimus[J]. *J Rheumatol*, 2022, 49(12): 1356-1364.
- [26] AGGARWAL R, CHARLES-SCHOEMAN C, SCHESSL J, et al. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(14): 1264-1278.
- [27] AGGARWAL R, CHARLES-SCHOEMAN C, SCHESSL J, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and safety of octagam 10% in patients with dermatomyositis ("ProDERM Study") [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1): e23677.
- [28] WANG L M, YANG Q H, ZHANG L, et al. Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3704-3710.
- [29] LI T, GUO L, CHEN Z W, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33226.
- [30] WANG J, WANG X, QI X, et al. The efficacy and safety of pirfenidone combined with immunosuppressant therapy in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a 24-week prospective controlled cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 871861.
- [31] LIANG J, CAO H, YANG Y, et al. Efficacy and tolerability of nintedanib in idiopathic-inflammatory-myopathy-related interstitial lung disease: a pilot study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 626953.
- [32] SHIRAKASHI M, NAKASHIMA R, TSUJI H, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3284-3292.
- [33] ABE Y, KUSAOI M, TADA K, et al. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(4): 767-771.
- [34] KOMAI T, IWASAKI Y, TSUCHIDA Y, et al. Efficacy and safety of plasma exchange in interstitial lung diseases with anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2023, 52(1): 77-83.
- [35] SASAKI N, NAKAGOME Y, KOJIMA A, et al. Early initiation of plasma exchange therapy for anti-MDA5⁺ dermatomyositis with refractory rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Intern Med*, 2024, 63(2): 213-219.
- [36] FURUSAWA H, SUGIURA M, MITAKA C, et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre treatment for acute exacerbation of interstitial pneumonia[J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1357-1362.
- [37] ENOMOTO N, NAOI H, MOCHIZUKA Y, et al. Frequency, proportion of PF-ILD, and prognostic factors in patients with acute exacerbation of ILD related to systemic autoimmune diseases[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 387.
- [38] KONDOH Y, MAKINO S, OGURA T, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Respir Investig*, 2021, 59(6): 709-740.
- [39] SHIMOJIMA Y, ISHII W, MATSUDA M, et al. Effective use of calcineurin inhibitor in combination therapy for interstitial lung disease in patients with dermatomyositis and polymyositis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2017, 23(2): 87-93.
- [40] ROMERO-BUENO F, DIAZ DEL CAMPO P, TRALLERO-ARAGUÁS E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4): 776-790.
- [41] OLDROYD A G S, LILLEKER J B, AMIN T, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5): 1760-1768.
- [42] JEE A S, SHEEHY R, HOPKINS P, et al. 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[J]. *Respirology*, 2021, 26(1): 23-51.

[本文编辑] 吴 洋