

系统性硬化症并发间质性肺病危险因素的 Meta分析

齐昕, 刘花香*

山东大学齐鲁医院风湿科, 山东 济南

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

目的: 探讨系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者并发间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)的可能危险因素。为早期发现和治疗SSc-ILD提供依据。方法: 根据检索词在PubMed、EMBASE、Cochrane library以及中国知网进行搜索, 选取2023年12月20日之前发表的所有论文, 筛选出符合评价标准的文献, 使用Revman 5.4软件进行数据处理。结果: 最终共纳入文献7篇, 共计1008例SSc患者, 535例患者合并ILD。本研究共探讨7个可能的危险因素, Meta分析结果显示: (1) 共4篇文献研究了咳嗽与SSc患者发生ILD的关系, 结果无统计学意义[OR = 1.42, 95% CI (0.46, 4.39), P = 0.54]。 (2) 共3篇文献研究了咳嗽与SSc患者发生ILD的关系, 结果[OR = 1.15, 95% CI (0.37, 3.54), P = 0.81]。 (3) 共4篇文献研究了疾病类型为dcSSc与SSc患者发生ILD的关系, 结果具有统计学意义[OR = 3.18, 95% CI (2.19, 4.62), P < 0.00001]。 (4) 共3篇文献研究了肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)与SSc患者发生ILD的关系, 结果具有统计学意义[OR = 5.60, 95% CI (2.57, 12.18), P < 0.0001]。 (5) 共7篇文献研究了抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)与SSc患者发生ILD的关系, 结果具有统计学意义[OR = 2.37, 95% CI (1.63, 3.45), P < 0.00001]。 (6) 共4篇文献研究了抗着丝点抗体(anti-centromere antibody, ACA)与SSc患者并发ILD的关系, 结果具有统计学意义[OR = 0.18, 95% CI (0.06, 0.53), P = 0.002]。 (7) 共7篇文献研究了抗Scl-70抗体与SSc患者并发ILD的关系, 结果具有统计学意义[OR = 2.60, 95% CI (1.66, 4.07), P < 0.0001]。结论: 本次Meta分析结果显示, ACA是SSc患者发生ILD的保护性因素, dcSSc、PAH、ANA及抗Scl-70抗体是SSc患者发生ILD的危险因素。

关键词

系统性硬化症, 间质性肺病, 抗Scl-70抗体, Meta分析

Risk Factors for Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: A Meta-Analysis

*通讯作者。

Xin Qi, Huaxiang Liu*

Department of Rheumatology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: To explore the possible risk factors for interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc) and provide basis for early detection and treatment of SSc-ILD. **Methods:** Search PubMed, EMBASE, Cochranlibrary and China National Knowledge Infrastructure based on the search terms, select all papers published before December 20, 2023, screen out the literature that meets the evaluation criteria, and use Revman5.4 software for data processing. **Results:** In the end, 7 articles were included, with a total of 1008 patients with SSc and 535 patients with SSc-ILD. This study explored a total of 7 possible risk factors. The meta-analysis results showed: (1) A total of 4 articles studied the relationship between cough and ILD in patients with SSc, and the results were not statistically significant [OR = 1.42, 95% CI (0.46, 4.39), P = 0.54]. (2) A total of 3 articles studied the relationship between cough and ILD in patients with SSc, and the results were [OR = 1.15, 95% CI (0.37, 3.54), P = 0.81]. (3) A total of 4 articles studied the relationship between the disease type dcSSc and the occurrence of ILD in SSc patients, and the results were statistically significant [OR = 3.18, 95% CI (2.19, 4.62), P < 0.00001]. (4) A total of 3 articles studied the relationship between pulmonary arterial hypertension (PAH) and the occurrence of ILD in SSc patients, and the results were statistically significant [OR = 5.60, 95% CI (2.57, 12.18), P < 0.0001]. (5) A total of 7 articles studied the relationship between anti-nuclear antibodies (ANA) and the occurrence of ILD in SSc patients, and the results were statistically significant [OR = 2.37, 95% CI (1.63, 3.45), P < 0.00001]. (6) A total of 4 articles studied the relationship between anti-centromereantibody (ACA) and ILD in SSc patients, and the results were statistically significant [OR = 0.18, 95% CI (0.06, 0.53), P = 0.002]. (7) A total of 7 articles studied the relationship between anti-Scl-70 antibody and ILD in SSc patients, and the results were statistically significant [OR = 2.60, 95% CI (1.66, 4.07), P < 0.0001]. **Conclusion:** The results of this meta-analysis show that ACA is a protective factor for ILD in SSc patients, and dcSSc, PAH, ANA and anti-Scl-70 antibody are risk factors for ILD in SSc patients.

Keywords

Systemic Sclerosis, Interstitial Lung Disease, Anti-Scl-70 Antibody, Meta-Analysis

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

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种复杂的自身免疫性疾病, 具有一系列的临床表现, 包括血管病变、雷诺现象、免疫功能障碍、皮肤和内脏纤维化等, 且存在疾病异质性。SSc 是一种罕见的慢性弥漫性结缔组织病, 估计全球患病率为每 10 万人中有 3~24 例[1]。尽管其发病机制复杂且尚未完全清楚, 但目前已基本明确皮肤及内脏的纤维化是由血管内皮损伤、免疫激活、自身抗体形成以及胶原蛋白和细胞外基质生成过多引起的[2]。SSc 在女性群体中的发病率是男性的 3 到 8 倍, 主要发病年龄在 50 岁左右, 且有研究称疾病的临床表现特点存在性别差异[3]。但由于患病率低, 我国目前仍缺乏大规模的流

行病学调查数据证明此观点。目前通常依据皮肤受累程度及临床表现特点将 SSc 分为 4 种亚型: 弥漫皮肤型 SSc (diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc)、局限皮肤型 SSc (limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc)、无皮肤硬化的 SSc (systemic sclerosis sine scleroderma)、硬皮病重叠综合征(scleroderma overlap syndrome), 而 CREST 综合征(CREST syndrome)为 lcSSc 的一种特殊类型。

在 SSc 可能累及的各靶器官中, 呼吸系统受累尤为提示预后不良, 是 SSc 患者的常见死亡原因[4]。呼吸系统受累通常包括肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)。SSc 病程较长的患者常出现呼吸系统受累[5]。然而, 这一点目前尚存争议, 因为 SSc 患者在肺部受累早期可能没有任何肺部症状, 只有在肺纤维化或 PAH 进展后才出现典型的症状, 如劳力性呼吸困难和咳嗽。目前已发表的大多数关于 SSc 的临床数据都是回顾性收集的, 可能因临床原因而存在一些偏倚[2]。

SSc 患者中 ILD 的存在决定了疾病的严重程度和疾病预后, 因此应对肺部病变进行早期检测。有学者建议对 SSc 患者的 ILD 进行定期评估, 包括对尚无肺部受累的患者每 1~2 年进行 1 次肺功能检查 (pulmonary function testing, PFT)和/或高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT)和对已经出现 ILD 的患者至少每 6 个月进行 1 次 PFT 和 HRCT 检查[6]。目前 SSc-ILD 的诊断金标准是 HRCT, 最常见的组织病理学/放射学模式是非特异性间质性肺炎(non-specific interstitial pneumonia, NSIP) [7] [8], 但是 HRCT 用于监测 ILD 的发展将使 SSc 患者处于频繁的放射暴露。肺组织活检已用于研究 SSc-ILD 患者的肺部组织病理改变, 然而, 这种侵入性诊断检查并不适合常规使用。多年来, SSc-ILD 的诊断基于 PFT, 然而, 超过 60% 的诊断 SSc-ILD 的患者 PFT 测定结果可能在正常范围内[9]。SSc-ILD 患者可能没有明显的临床特征, 并且作为 ILD 的初始和基本症状, 咳嗽在 SSc-ILD 中与其他类型 ILD 相比可能更不频繁和不严重[10]。为了早期识别并干预 SSc 患者的 ILD, 需要新的早期诊断方法。本文对系统性硬化病并发肺间质病变的危险因素进行了 meta 分析, 以期临床提供更准确的预测指标。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

本研究系统地检索了 PubMed、EMBASE、the Cochrane library 以及中国知网在 2023 年 12 月 20 日之前发表的有关 SSc-ILD 的符合本研究要求的论文。检索词如下: “systemic sclerosis”、“interstitial lung disease”、“systemic sclerosis-associated interstitial lung disease”、“scleroderma”、“系统性硬化症”、“肺间质病变”、“硬皮病”等。人工检查所有被纳入研究的参考文献列表, 以确定可能的额外研究。

2.2. 文献纳入标准

两位研究者独立评估每个研究的合格性, 依次审查每个出版物的标题、摘要和全文。纳入标准为: ① 对 SSc 患者的研究采用 ILD 可变标准诊断 ILD, 包括 CT 和/或 HRCT 的结果; HRCT 和肺功能检查; 结合临床表现、肺功能检查和 HRCT 表现; ② 报告或提供计算 SSc-ILD 患病率的数据, 和/或调查 SSc-ILD 风险因素的研究; ③ 观察性研究; ④ 研究样本量超过 30 人。排除标准为: ① 病例报告、社论、信函、评论文章和会议记录; ② 与研究主题无关的; ③ 复制出版物。如果两项研究中 SSc 患者有重叠, 则优先考虑样本量最大的研究。两位研究者之间的任何不确定或分歧都通过讨论和共识来解决。

2.3. 统计学方法

利用 Review Manager 软件(RevMan5.4, Cochrane Collaboration, 丹麦哥本哈根)进行数据处理。因本研究提取的数据均为计数资料, 故使用比值比(odds ratio, OR)进行分析。利用 I^2 检验评估异质性大小, 若

$I^2 > 50\%$ 则表示异质性大, 需用随机效应模型; 若 $I^2 < 50\%$, 则采用固定效应模型。P 值小于 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究选择过程

首先经过初步文献检索共检索出 1667 篇文献, 在排除 194 份重复报告、910 份不符合要求类型的文献(包括 669 篇会议记录、172 篇综述文章或病例报告以及 69 篇社论或信函)和 517 篇无关文献后, 剩余的 46 篇阅读全文, 39 篇被排除, 因为 26 篇中没有关于 SSc-ILD 危险因素的数据, 13 篇文献的观察指标未出现在其他文献中。最后, 7 篇文献[2] [11]-[16]符合本次 meta 分析的条件, 被纳入本研究, 具体流程如图 1 所示。

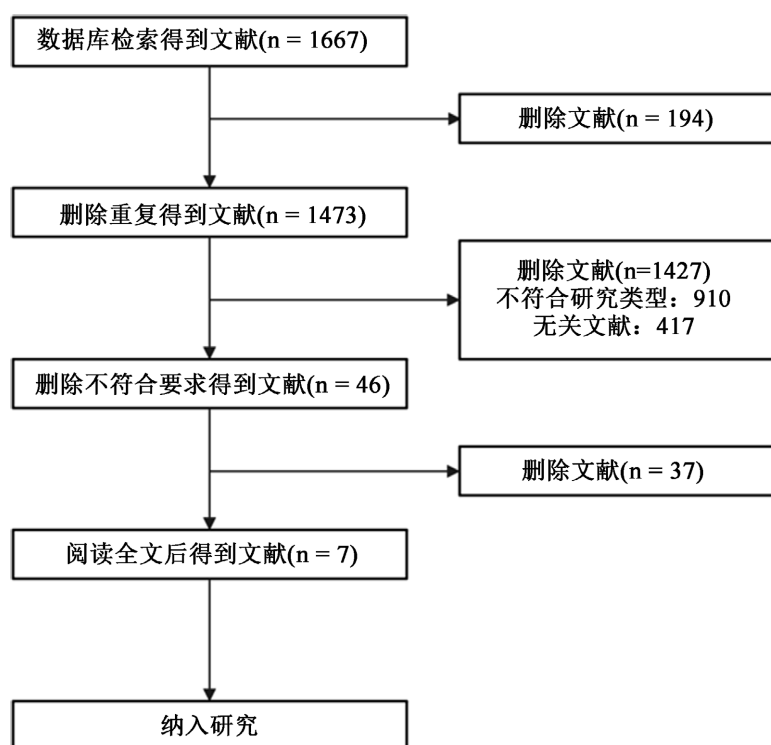


Figure 1. Flow chart of the literature search
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 文献质量评价及纳入危险因素

纳入研究的特点如表 1 所示。7 项研究分别来自中国($n = 5$)、南非($n = 1$)和韩国($n = 1$)。均使用了 2013 年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟的诊断标准。每个纳入研究的方法学质量通过 STROBE 标准进行评估。7 项研究总体质量较好, 得分至少为 18 分。

本研究共纳入 7 项危险因素: 咳嗽、指端硬化、dcSSc、PAH、ANA、ACA 及抗 Scl-70 抗体。

3.3. SSc-ILD 各危险因素分析结果

3.3.1. 咳嗽与 SSc-ILD 的关系

共 4 篇文献研究了咳嗽与 SSc 患者发生 ILD 的关系, 病例数共 524 例, 其中合并 ILD 的共 278 例。

通过异质性检验, 发现各文献之间异质性较高($P = 0.0006$, $I^2 = 83\%$), 采用随机效应模型分析, 计算结果为 $[OR = 1.42, 95\% CI (0.46, 4.39), P = 0.54]$, 差异无统计学意义, 表明咳嗽不是 SSc-ILD 的危险因素(见图 2)。

Table 1. Basic features of the included literature

表 1. 纳入文献基本特征

文献(作者, 年份)	研究类型	病例数	合并 ILD 人数	STROBE
Philippa A 等, 2017	横断面	151	60	19
Jung E 等, 2018	横断面	108	43	20
王琼, 2019	横断面	80	50	18
王顺兵等, 2021	横断面	167	111	20
Li H 等, 2022	横断面	227	121	21
陈欢, 2023	横断面	126	57	20
曹莹等, 2023	横断面	149	93	19

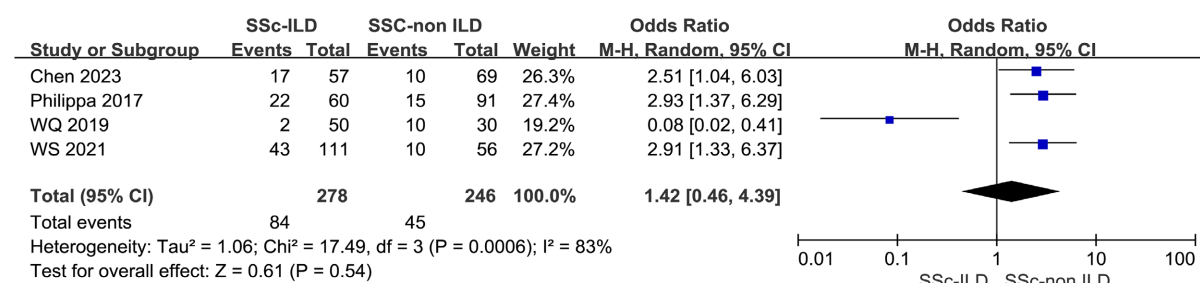


Figure 2. The relationship between cough and SSc-ILD

图 2. 咳嗽与 SSc-ILD 的关系

3.3.2. 指端硬化与 SSc-ILD 的关系

共 3 篇文献研究了咳嗽与 SSc 患者发生 ILD 的关系, 病例数共 524 例, 其中合并 ILD 的共 325 例。通过异质性检验, 发现文献之间异质性较高($P = 0.03$, $I^2 = 71\%$), 采用随机效应模型分析, 计算结果为 $[OR = 1.15, 95\% CI (0.37, 3.54), P = 0.81]$, 差异无统计学意义, 表明指端硬化不是 SSc-ILD 的危险因素(见图 3)。

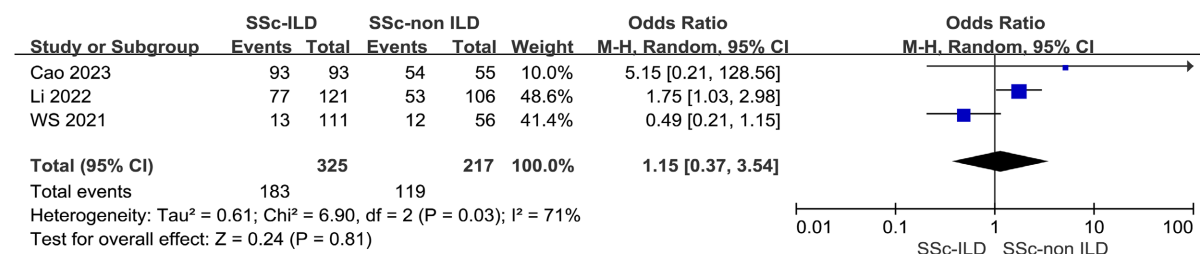


Figure 3. The relationship between sclerodactyly and SSc-ILD

图 3. 指端硬化与 SSc-ILD 的关系

3.3.3. dcSSc 与 SSc-ILD 的关系

共 4 篇文献研究了疾病类型为 dcSSc 与 SSc 患者发生 ILD 的关系, 病例数共 584 例, 其中合并 ILD

的共 288 例。通过异质性检验, 发现各文献间无异质性($P = 0.74, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 差异具有统计学意义[OR = 3.18, 95% CI (2.19, 4.62), $P < 0.00001$], 表明疾病类型为 dcSSc 是 SSc-ILD 的危险因素(见图 4)。

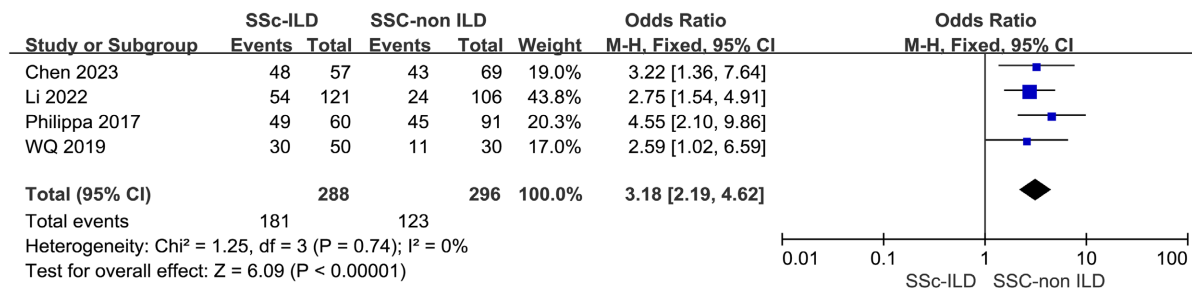


Figure 4. The relationship between dcSSc and SSc-ILD

图 4. dcSSc 与 SSc-ILD 的关系

3.3.4. PAH 与 SSc-ILD 的关系

共 3 篇文献研究了 PAH 与 SSc 患者发生 ILD 的关系, 病例数共 483 例, 其中合并 ILD 的共 257 例。通过异质性检验, 发现文献间各无异质性($P = 0.57, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 差异具有统计学意义[OR = 5.60, 95% CI (2.57, 12.18), $P < 0.0001$], 提示 PAH 是 SSc-ILD 的危险因素(见图 5)。

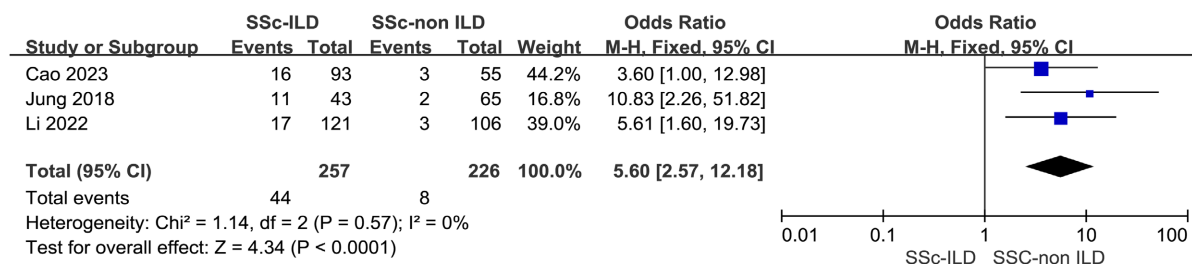


Figure 5. The relationship between PAH and SSc-ILD

图 5. PAH 与 SSc-ILD 的关系

3.3.5. ANA 与 SSc-ILD 的关系

共 7 篇文献研究了 ANA 与 SSc 患者发生 ILD 的关系, 病例数共 988 例, 其中合并 ILD 的共 517 例。通过异质性检验, 发现各文献间无异质性($P = 0.88, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 差异具有统计学意义[OR = 2.37, 95% CI (1.63, 3.45), $P < 0.00001$], 表明 ANA 是 SSc-ILD 的危险因素(见图 6)。

3.3.6. ACA 与 SSc-ILD 的关系

共 4 篇文献研究了 ACA 与 SSc 患者并发 ILD 的关系, 病例数共 566 例, 其中合并 ILD 的共 274 例。通过异质性检验, 发现各文献之间异质性较高($P = 0.04, I^2 = 65\%$), 采用随机效应模型分析, 差异具有统计学意义[OR = 0.18, 95% CI (0.06, 0.53), $P = 0.002$], 表明 ACA 是 SSc-ILD 的保护性因素(见图 7)。

3.3.7. 抗 Scl-70 抗体与 SSc-ILD 的关系

共 7 篇文献研究了抗 Scl-70 抗体与 SSc 患者并发 ILD 的关系, 病例数共 988 例, 其中合并 ILD 的共 517 例。通过异质性检验, 发现各文献之间异质性较高($P = 0.02, I^2 = 60\%$), 采用随机效应模型分析, 差异具有统计学意义[OR = 2.60, 95% CI (1.66, 4.07), $P < 0.0001$], 表明抗 Scl-70 抗体是 SSc-ILD 的危险因素(见图 8)。

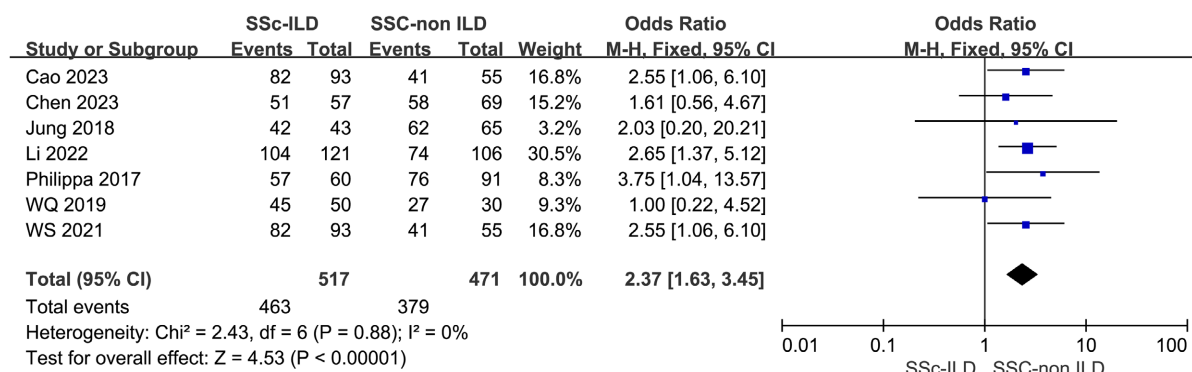


Figure 6. The relationship between ANA and SSc-ILD

图 6. ANA 与 SSc-ILD 的关系

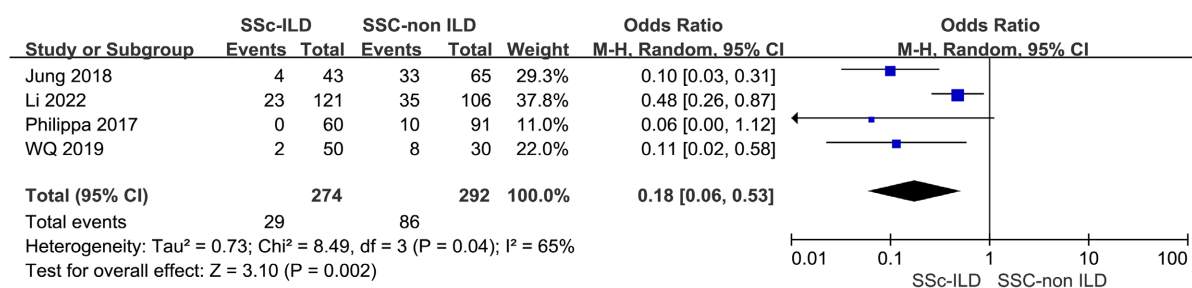


Figure 7. The relationship between ACA and SSc-ILD

图 7. ACA 与 SSc-ILD 的关系

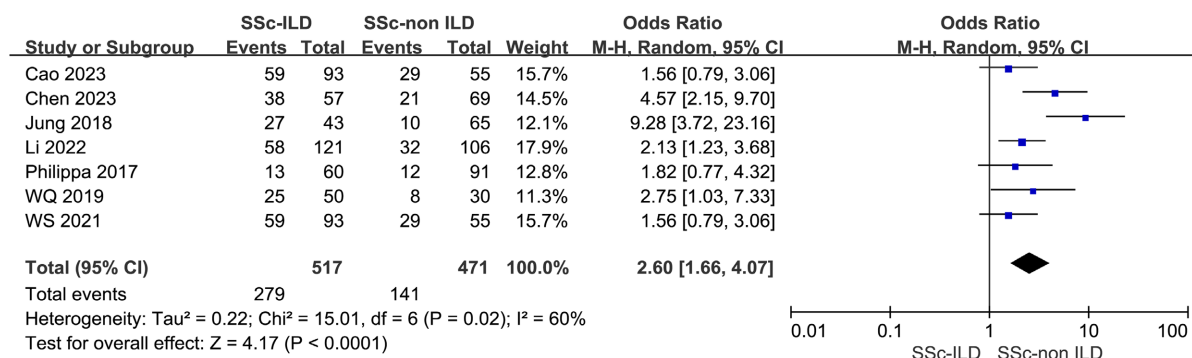


Figure 8. The relationship between anti-Scl-70 antibody and SSc-ILD

图 8. 抗 Scl-70 抗体与 SSc-ILD 的关系

3.4. 敏感性分析

对异质性较高的 SSc-ILD 可能的危险因素(ACA、抗 Scl-70 抗体)再进行固定效应模型分析, 结果显示: ACA[OR = 0.26, 95% CI (0.16, 0.41), $P < 0.00001$]、抗 Scl-70 抗体[OR = 2.46, 95% CI (1.88, 3.23), $P < 0.0001$], 结果与随机效应模型的分析结果一致, 提示 ACA、抗 Scl-70 抗体的 meta 分析研究结果稳定。

4. 讨论

在系统性硬化症患者中, 肺部受累与预后不良有关, 因此尽早诊断 ILD 以进行早期干预非常重要。然而, 当病情逐渐进展, 患者却不伴有呼吸困难或咳嗽等症状且无 PFT 或 HRCT 的典型表现时, 肺部受累的相关检查往往会被忽视。本研究探讨了 SSc 合并或不合并 ILD 患者的临床特征, 以找出 SSc-ILD 患

者的一些特殊表现, 为早期识别 SSc-ILD 提供一些可能性。

SSc-ILD 的发生机制尚未完全明确, 目前通常认为与以下几种原因有关: ① 血管内皮损伤; ② 先天性免疫系统与适应性免疫系统的激活; ③ 遗传学: 全基因组关联研究已经确定了许多位于非编码区的风险位点, 主要影响先天性和适应性免疫系统, 其中一些变异体也影响自噬途径、血管病变和纤维化; ④ 气道基底样细胞: 本质上是上皮细胞, 富含纤维化相关基因的表达, 参与内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EMT), 从而促进肺纤维化[17]。

SSc-ILD 的早期诊断和治疗可以改善自然病程和生存率, 但目前对 SSc-ILD 的早期诊断和评估的筛查还没有指南达成共识。目前可用的工具包括胸部听诊、PFT (DLCO)和胸部 HRCT。患者反映的症状和 6 分钟步行距离仅为辅助工具, 未纳入 ACR-EULAR 分类标准[18]。此外, 在 SSc 诊断时, 许多患者无 ILD 症状, 在患有早期 SSc-ILD 的个体中, PFT 可能给出正常的 DLCO 结果, 导致漏诊。DLCO 的降低也可能提示肺动脉高压和/或其他疾病表现, 包括贫血或吸烟。目前, 肺部 HRCT 仍然是 ILD 早期诊断的非侵入性“金标准”技术, 但对于使用 HRCT 筛查 SSc-ILD 检测仍未达成共识[17]。

本次 meta 分析结果显示, 咳嗽、指端硬化不是 SSc 患者发生 ILD 的危险因素。ACA 是 SSc 患者发生 ILD 的保护性因素, dcSSc、PAH、ANA 及抗 Scl-70 抗体是 SSc 患者发生 ILD 的危险因素。在临床实际工作中, 当患者存在上述危险因素时, 临床医生应积极关注, 这些患者应及早进行胸部 HRCT、PFT 检查, 以评估 ILD 的发生和进展, 尽早进行干预和治疗。

本研究存在一定的局限性: 由于纳入的研究数量有限, 各危险因素与 SSc 患者发生 ILD 的关联并不完全明确。最近的文献发表的一些可能的危险因素由于研究数量过少未被纳入 meta 分析, 导致本次研究结果可能不够全面。另外, 一些得出阴性结果的研究可能未被发表, 由此可能产生偏倚。

参考文献

- [1] Khanna, D., Tashkin, D.P., Denton, C.P., *et al.* (2020) Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 650-660. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0563CI>
- [2] Jung, E. (2018) Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Archives of Rheumatology*, **33**, 322-327. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6630>
- [3] Peoples, C., Medsger, T.A., Lucas, M., *et al.* (2016) Gender Differences in Systemic Sclerosis: Relationship to Clinical Features, Serologic Status and Outcomes. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, **1**, 177-240. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000209>
- [4] Steen, V.D. and Medsger, T.A. (2007) Changes in Causes of Death in Systemic Sclerosis, 1972-2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **66**, 940-944. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.066068>
- [5] Morrisroe, K., Stevens, W., Sahhar, J., *et al.* (2017) Epidemiology and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension: Results from a Real-Life Screening Programme. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, 42. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1250-z>
- [6] Cappelli, S., Bellando Randone, S., Camiciottoli, G., *et al.* (2015) Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Where Do We Stand? *European Respiratory Review*, **24**, 411-419. <https://doi.org/10.1183/16000617.00002915>
- [7] Kim, D.S., Yoo, B., Lee, J.S., *et al.* (2002) The Major Histopathologic Pattern of Pulmonary Fibrosis in Scleroderma Is Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, **19**, 121-127.
- [8] Silver, R.M. and Wells, A.U. (2008) Histopathology and Bronchoalveolar Lavage. *Rheumatology*, **47**, v62-v64. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken272>
- [9] Molberg, Ø. and Hoffmann-Vold, A.-M. (2016) Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Progress in Screening and Early Diagnosis. *Current Opinion In Rheumatology*, **28**, 613-618. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000323>
- [10] Cheng, J.Z., Wilcox, P.G., Glaspole, I., *et al.* (2017) Cough Is Less Common and Less Severe in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Compared to Other Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Respirology*, **22**, 1592-1597. <https://doi.org/10.1111/resp.13084>

-
- [11] 王琼. 系统性硬化症合并间质性肺病的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [12] 王顺兵, 郑建雄, 廖霞, 等. 系统性硬化症相关肺间质病变的临床特征及危险因素分析[J]. 四川医学, 2021, 42(9): 907-912. <https://doi.org/10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.09.010>
- [13] 陈欢. 126例系统性硬化症及其相关间质性肺病的回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2023. <https://doi.org/10.27811/d.cnki.gdixy.2023.000349>
- [14] 曹莹, 赵继军. 系统性硬化症的临床特征及合并间质性肺病的危险因素[J]. 广州医科大学学报, 2023, 51(4): 13-16.
- [15] Ashmore, P., Tikly, M., Wong, M., *et al.* (2017) Interstitial Lung Disease in South Africans with Systemic Sclerosis. *Rheumatology International*, **38**, 657-662. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3893-0>
- [16] Li, H., Zhang, X., Yu, L., *et al.* (2022) Comparing Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis with or without Interstitial Lung Disease: A Cross-Sectional Study from a Single Center of the Chinese Rheumatism Data Center. *Frontiers in Medicine*, **9**. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1061738>
- [17] Liakouli, V., Ciancio, A., Del Galdo, F., *et al.* (2023) Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease: Unmet Needs and Potential Solutions. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 21-32. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01044-x>
- [18] Van, Den, Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., *et al.* (2013) 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 1747-1755.