

系统性硬化症相关自身抗体的临床意义

刘合会, 邓丹琪*

(昆明医科大学第二附属医院皮肤科, 昆明 650101)

中图分类号: R758.69

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)01-0113-06

摘要: 系统性硬化症(SSc)是常见的自身免疫性结缔组织病之一,病因未明确,主要发病机制为免疫失调、血管病变、皮肤及内脏器官的过度纤维化。免疫失调产生多种针对自身组织、细胞或成分的循环自身抗体,且自身抗体往往产生于病程早期,出现在临床表现前。目前已发现越来越多的SSc相关自身抗体与临床表现、疾病过程、临床并发症及预后存在明显关联,总结SSc相关自身抗体的临床意义对SSc的早期诊断、病情评估、并发症预测及预后判断尤为重要。

关键词: 系统性硬化症;硬皮病;自身免疫性疾病;自身抗体

Clinical Significance of Autoantibodies in Systemic Sclerosis LIU Hehui, DENG Danqi. (Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: Systemic sclerosis(SSc) is one of the common autoimmune connective tissue diseases. The etiology is not clear. The main pathogenesis is immune dysregulation, vasculopathy, excessive fibrosis of skin and visceral organs. Immune dysregulation produces various circulating autoantibodies which target against their own tissues, cells or components. Furthermore, these autoantibodies usually are produced in early course of the disease before its clinical manifestations. A great deal of studies have found that more and more autoantibodies are significantly correlated with the heterogeneous clinical manifestations, disease process, complications and prognosis of SSc. Therefore, to summarize the clinical significance of SSc-related autoantibodies is particularly important for the early diagnosis, evaluation, complication prediction and prognosis of SSc.

Key words: Systemic sclerosis; Scleroderma; Autoimmune disease; Autoantibodies

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)又称硬皮病,是一种病因未明确的自身免疫性结缔组织病,以免疫失调、血管病变、炎症、皮肤及内脏器官的过度纤维化为主要特征^[1]。SSc世界各地均有患病,患病率在(0.7~50)/10万,可因地理位置、种族等有很大差异,美国人患病率高于欧洲人或日本人^[2]。SSc的发病机制主要是血管、免疫和纤维过程间复杂的相互作用^[1]。SSc临床表现多样,包括雷诺现象、皮肤增厚、皮肤硬化、指尖病变、毛细血管扩张、甲皱毛细血管异常、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)、胃肠道并发症、肾脏并发症及

心血管并发症等^[3]。临床上SSc主要分为局限皮肤型系统性硬化症(limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc)和弥漫皮肤型系统性硬化症(diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc),lcSSc累及四肢远端,雷诺现象病史长,并发症多发生于疾病晚期,常见严重并发症为PAH及肠道疾病,而dcSSc除累及面部和四肢远端外,还累及四肢近端及躯干,雷诺现象病史短,肾危象和心脏受累的风险增加,常发生重度肺纤维化^[3]。SSc患者的整体年龄标准化死亡率为0.8/10万,SSc相关死因主要是呼吸系统和心脏并发症,非SSc相关死因主要是感染和恶性肿瘤^[4]。尽管整体病死率逐年下降,但因SSc导致的病死率呈上升趋势^[4]。总之,SSc是一种临床表现多样、多器官受累且致残率、病死率均较高的疾病,目前美国食品药品监督管理局还未批准任何明确的治疗药物,

临床医师可依据 2016 年《BSR 和 BHPH 系统性硬化症治疗指南》等对患者采取合理治疗措施,包括一般治疗及靶器官并发症治疗,应尽早给予 SSc 患者合理治疗以减缓病情进展、提高患者生活质量、降低致残率及病死率^[5]。现对 SSc 相关自身抗体的临床意义予以综述,以期临床工作提供帮助。

1 自身抗体

循环自身抗体是一类靶向针对自身组织、细胞或成分的特异性免疫球蛋白的总称,是免疫失调的显著特征。自身抗体对自身免疫性结缔组织病的诊断、治疗和预后判断有重要价值,随着临床试验免疫学技术的发展,越来越多新的自身抗体被检测出来,使人们对原有自身抗体谱相关的临床意义有了新的认识。自身抗体是目前 SSc 诊断、评估及预后判断等最可靠、最常用的指标之一,许多自身抗体与不同的临床表现、并发症及预后等相关,部分自身抗体对 SSc 的临床特异性很高,有很大的诊断价值,如抗着丝点抗体(anti-centromere antibodies, ACA)、抗拓扑异构酶 I 抗体(anti-topoisomerase I antibodies, ATA)和抗 RNA 聚合酶 III 抗体,美国风湿病学学会和欧洲抗风湿病联盟共同制订的《2013 年系统性硬化症的分类标准》诠释了以上 3 种自身抗体的诊断价值,该 SSc 分类标准的敏感性和特异性均较高并被沿用至今^[6]。临床上筛查 SSc 最有效的方法是经典的使用间接免疫荧光检测抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA),不同种族 SSc 患者 ANA 阳性率为 85.0%~97.7%,ANA 阴性率为 2.3%~11%^[7-11]。ANA 阴性的 SSc 患者男性所占比例较高,血管病变(包括 PAH、指尖溃疡/凹坑、毛细血管扩张)较少,下消化道受累可能更常见^[11]。

2 自身抗体在 SSc 中的临床意义

2.1 ACA ACA 靶抗原主要为着丝粒蛋白(centromere protein, CENP) B 和 CENP-A, ACA 包括抗 CENP-B 和抗 CENP-A,抗 CENP-B 对 SSc 的特异度为 97.3%,灵敏度为 30.5%,抗 CENP-A 的特异度为 96%,灵敏度为 29.5%^[12]。SSc 患者 ACA 总阳性率为 13.4%~45.1%^[7-10,13],其中 lcSSc 患者的 ACA 阳性率高达 82.9%~96%^[7,10]。Moroi 等^[14]首先发现 ACA 与 CREST 综合征(钙质沉着、雷诺现象、食管功能障碍、指端硬化和毛细血管扩张)有关。随后相关临床研究也证实,ACA 与 lcSSc 密切

相关,ACA 阳性患者并发 PAH 的风险明显增高,但患 ILD 的风险降低^[7-8]。此外,与抗 Th/To 抗体阳性患者相比,ACA 阳性患者血管受累较严重,包括指(趾)凹陷性瘢痕、指尖溃疡和指坏疽的发生率明显增高,但与 ATA 阳性的患者相比,ACA 阳性患者指(趾)溃疡发生较晚^[10,15]。ACA 阳性患者并发症相对较少,整体预后较好,但 PAH 仍然是 SSc 患者的主要死亡原因之一,故 ACA 阳性且无 PAH 的患者预后好^[4]。

2.2 ATA ATA 原称抗 Scl-70 抗体,最初由 Douvas 等^[16]通过免疫扩散法发现的一种抗 70-kDa 蛋白质(Scl-70)抗体,被命名为抗 Scl-70 抗体,随后被确定为一种松弛超螺旋双链 DNA 酶,称为拓扑异构酶 I,故抗 Scl-70 抗体被称为 ATA^[17]。ATA 对 SSc 的特异度为 99.3%、灵敏度为 20%^[12]。多项研究发现,SSc 患者 ATA 阳性率为 18%~59.9%,其中 dcSSc 患者的 ATA 阳性率为 61%~65.7%^[7-10,13]。ATA 对 SSc 具有高度特异性,很少和其他 SSc 相关 ANA 共存^[9]。临床上 ATA 与 dcSSc、ILD 密切相关,也与 ILD 相关的 PAH 密切相关,ATA 阳性患者手指溃疡并发症发生早且频率高,首次发病时间比 ACA 阳性患者提前 5 年左右^[7-8,10,13]。此外,一项对 ATA 阳性 lcSSc 患者、ATA 阴性 lcSSc 患者和 ATA 阳性 dcSSc 患者的长期随访研究发现,ATA 阳性 lcSSc 患者比 ATA 阴性 lcSSc 患者更容易发展为 dcSSc,表明 ATA 阳性 lcSSc 患者可能处于 dcSSc 临床表现早期,因此需要用发展、动态的眼光看待自身抗体的临床联系^[18]。ILD 是 SSc 患者死亡的主要原因,故 ATA 被认为是不良预后的指标^[3]。

2.3 抗 RNA 聚合酶 III 抗体 抗 RNA 聚合酶 III 抗体包括抗 RNA 聚合酶 III RP11 和抗 RNA 聚合酶 III RP155。抗 RNA 聚合酶 III RP11 对 SSc 的特异度为 100%,灵敏度为 5.2%,抗 RNA 聚合酶 III RP155 对 SSc 的特异度为 99.3%,灵敏度为 5.7%^[12]。SSc 患者抗 RNA 聚合酶 III 抗体阳性率为 1.3%~17.4%^[7-10,13],在 dcSSc 患者中的阳性率高达 43.6%~90%^[7,10]。但 Sobanski 等^[19]的一项纳入 30 项共 8 437 例 SSc 患者的 Meta 分析发现,抗 RNA 聚合酶 III 抗体的总阳性率为 11% (95% CI 8%~14%),但各研究间异质性较高。抗 RNA 聚合酶 III 抗体与男性、动脉高压、弥漫性皮肤受累、肾危象、心脏并发症、

胃窦血管扩张和关节挛缩呈正相关,与胃食管反流病呈负相关^[7,20]。研究显示,仅 RP11 与男性密切相关^[8]。北欧和北美约 60% 经历过硬皮病肾危象 (scleroderma renal crisis, SRC) 的患者有抗 RNA 聚合酶 III 抗体^[21]。抗 RNA 聚合酶 III 抗体阳性患者的存活率较低,近年来因血管紧张素转换酶抑制剂可有效治疗 SRC,存活率渐升高^[7]。多项研究表明,抗 RNA 聚合酶 III 抗体阳性的 SSc 患者恶性肿瘤的患病率高,恶性肿瘤大多发生在 SSc 发病前 6 个月至发病后 12 个月,并发恶性肿瘤的 SSc 患者平均发病年龄较大、皮肤增厚速度快,建议对抗 RNA 聚合酶 III 抗体阳性的 SSc 患者行恶性肿瘤筛查^[20,22]。

2.4 抗 U1 核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 抗体 抗 U1RNP 抗体在 SSc 中的阳性率为 2.5% ~ 18%^[7,10,13]。抗 U1RNP 抗体与 lcSSc、PAH 和重叠综合征相关^[7]。另有研究发现,dcSSc 和 lcSSc 的抗 U1RNP 抗体阳性率比较差异无统计学意义^[13]。抗 U1RNP 抗体还可见于系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、SSc/SLE 重叠综合征和混合性结缔组织病,与病死率降低有关^[7,23]。

2.5 抗 U3RNP 抗体 抗 U3RNP 抗体也称为抗核仁纤维蛋白抗体,对 SSc 的特异度为 100%,灵敏度为 0.48%^[12]。Peterson 等^[24] 研究发现,免疫印迹法检测抗 U3RNP 抗体的灵敏度和特异度分别为 100% 和 94.7%,且比免疫沉淀法简单、快捷。SSc 患者的阳性率为 0% ~ 7.5%^[7,9-10,24]。抗 U3RNP 抗体最常见于男性和非裔美国人,并与 dcSSc 和重叠综合征相关^[24-25]。抗 U3RNP 抗体阳性患者 SRC、指截技术和胃窦血管扩张的发生率增加,骨骼肌肉受累和 PAH 的风险增加^[9,24-25]。抗 U3RNP 抗体阳性患者预后较差,最常见的死亡原因是 PAH^[25]。

2.6 抗 Th/To 抗体 抗 Th/To 抗体的靶抗原为核糖核酸酶线粒体 RNA 和核糖核酸酶 P 复合物的亚基。抗 Th/To 抗体在 SSc 患者中的阳性率为 0% ~ 6%,多见于 lcSSc 患者^[7,9,15]。抗 Th/To 抗体阳性患者较少发生关节挛缩和反流性食管炎^[9]。与 ACA 阳性患者相比,抗 Th/To 阳性的 lcSSc 患者发生 PAH、ILD 和 SRC 的频率更高,且存活率降低、预后较差^[15]。

2.7 抗 U11/U12 RNP 抗体 抗 U11/U12 RNP 抗体的抗原是含有 U11 和 U12 RNA 的核小核糖核蛋白颗粒的复合物。SSc 患者抗 U11/U12 RNP 抗体

阳性率为 3.2%,lcSSc 和 dcSSc 患者的抗 U11/U12 RNP 抗体阳性率相近^[26]。有研究发现,抗 U11/U12 RNP 抗体阳性的患者均有雷诺现象,且肺纤维化和胃肠道受累发生率高,死亡风险高^[26]。

2.8 抗 PM-Scl 抗体 抗 PM-Scl 抗体又称为抗多发性肌炎/硬皮病抗体,其自身抗原包括 PM-75、PM-100 和 PM-1 α ^[8,27-28]。抗 PM-Scl75 抗体的特异度为 93.3%,灵敏度为 10.9%,抗 PM-Scl100 抗体的特异度为 98%,灵敏度为 6.7%^[12]。抗 PM-Scl100 抗体、抗 PM-Scl75 抗体和抗 PM-1 α 抗体在 SSc 人群中的阳性率分别为 1.5%、1.5% ~ 3.1% 和 7.2%,3 种抗体均常见于 lcSSc^[8-9,27-28]。抗 PM-75 抗体阳性组的 PAH 发生率高于 ACA 组,ILD 发生率仅次于 ATA 组,抗 PM-100 抗体阳性患者发生钙质沉着症、胃肠道症状、ILD 较少,未发生 PAH,该组患者生存率较高,抗 PM-75 和抗 PM-100 抗体均阳性时发生肌炎的频率增加^[27]。抗 PM-1 α 抗体患者的特征包括发病年龄较小,骨骼肌受累、钙质沉着、炎症性关节炎和重叠综合征发生频率较高,但 ILD 发生率较低,胃肠道症状较少^[29],值得关注的是,这项研究发现似乎抗 PM-Scl 抗体阳性者癌症风险增加,但另一研究并未发现抗 PM-Scl 抗体可增加 SSc 患者的癌症风险^[29-30]。

2.9 抗 Ku 抗体 抗 Ku 抗体在 SLE 中最为常见,常伴随抗 U3RNP 抗体出现。抗 Ku 抗体特异度为 96%,灵敏度为 4.7%^[12]。抗 Ku 抗体在 SSc 群体中的阳性率为 1.1% ~ 5%,与 lcSSc 和重叠综合征相关,该抗体阳性的患者肌炎发生率增加,较少发生毛细血管扩张^[7,9,31-32]。迄今抗 Ku 抗体的最大队列研究显示,只有抗 Ku 抗体的患者 (仅有 0.6%) 肌酸激酶水平更高且更容易发生 ILD,但抗 Ku 抗体阳性和抗 Ku 抗体阴性患者的生存率无差异^[31]。

2.10 抗 RuvBL1/2 抗体 Kaji 等^[33] 发现,抗 RuvBL1/2 抗体是一种新的 SSc 相关自身抗体,其靶抗原是由 RuvBL1 和 RuvBL2 组成的复合物,该复合物参与许多重要的细胞过程,如转录和 DNA 修复。抗 RuvBL1/2 抗体是伴有弥漫性皮肤受累的 SSc/肌炎重叠征的血清学标志物,仅见于 SSc 患者,阳性率为 1% ~ 2%,与其他 SSc/肌炎重叠征相关的自身抗体 (抗 PM-Scl 和抗 Ku) 相比,抗 RuvBL1/2 抗体阳性患者发病年龄较大、男性所占比例高、弥漫性

皮肤受累率高^[33]。最近一项大样本队列研究证实抗 RuvBL1/2 抗体与 SSc/肌炎重叠征的相关性^[34]。

2.11 抗真核细胞起始因子(eukaryotic initiation factor, eIF)2B 抗体 抗 eIF2B 抗体为 SSc 的胞质特异性自身抗体,发现于 ANA 阴性患者血清中^[34]。Betteridge 等^[35]发现了对 SSc 具有高度特异性的新自身抗体——抗 eIF2B 抗体。抗 eIF2B 抗体在 SSc 患者中的阳性率为 1.3%,与 dcSSc、肌炎、RA/SSc 重叠综合征、ILD 相关^[35]。最近一项大样本队列研究结果也显示,抗 eIF2B 抗体与 dcSSc 和 SSc 相关的 ILD 强烈相关^[34]。

2.12 抗 BICD2 抗体 BICD2 是一种分子量为 94 kDa 的蛋白,是果蝇的两种人类同源基因之一,也是参与微管运动的类二蛋白家族成员。Fritzler 等^[36]发现,抗 BICD2 抗体是 SSc 新的自身抗体,阳性率为 25.7%,较抗 BICD2 抗体阴性患者易并发炎症性肌病和 ILD。多数抗 BICD2 抗体阳性者同时存在 ACA,抗 BICD2 抗体主要的交叉反应表位是 CENP-A,抗 BICD2 和 ACA 均阳性的患者很少发展为 dcSSc,且改良 Rodnan 皮肤评分较低,ILD 发生率低,但多出现胃食管反流病^[36]。SSc 自身抗体的阳性率及其与临床的联系,见表 1。

表 1 SSc 自身抗体的阳性率及临床联系

抗体	阳性率	不同地区阳性率	相关临床分型	相关疾病及临床表现	预后
ACA	13.4%~45.1% ^[7-10,13]	澳大利亚 40%~45.1% ^[7,9] 希腊 28.2% ^[8] 欧洲人 43.6% ^[10] 中国 13.4% ^[13] 美国 32.4% ^[13]	lcSSc	常见 PAH 以及血管受累	无 PAH 则预后好
ATA	18%~59.9% ^[7,10,13]	澳大利亚 18%~22.2% ^[7,9] 希腊 41.2% ^[8] 欧洲人 45.2% ^[10] 中国 59.9% ^[13] 美国 18.7% ^[13]	dcSSc	ILD、手指溃疡	预后差
抗 RNA 聚合酶 III 抗体	1.3%~17.4% ^[7-10,13]	澳大利亚 16% ^[7,9] 希腊 14.5% ^[8] 欧洲 9.9% ^[10] 中国 1.3% ^[13] 美国 17.4% ^[13]	dcSSc	SRC、心脏并发症、胃窦血管扩张、关节挛缩和恶性肿瘤	预后较差
抗 U3RNP 抗体	0%~7.5% ^[7,9-10,24]	澳大利亚 0%~1.2% ^[7,9] 欧洲 4.9% ^[24] 美国 7.5% ^[24]	dcSSc	重叠综合征、SRC、胃窦血管扩张、骨骼肌肉受累和 PAH	预后差
抗 Th/To 抗体	0%~6% ^[7-9]	澳大利亚 3%~6% ^[7,9] 希腊 0% ^[8]	lcSSc	PAH、ILD 和 SRC	预后较差
抗 U11/U12 RNP 抗体	3.2% ^[26]	美国 3.2% ^[26]	-	雷诺现象、肺纤维化和胃肠道受累	-
抗 PM-Scl 抗体	抗 PM-Scl75:1.5%~3.1% ^[8,27] 抗 PM-Scl100:1.5% ^[8] 抗 PM1α 抗体:7.2% ^[28]	希腊 3.1% ^[8] ,加拿大、澳大利亚、美国人共为 1.5% ^[27] 希腊 1.5% ^[8] 加拿大 7.2% ^[28]	lcSSc	PAH、ILD、肌炎、指(趾)溃疡、发病年龄较小、骨骼肌受累、钙质沉着、炎症性关节炎和重叠综合征、癌症	抗 PM-Scl100 阳性患者预后较好,抗 PM-1α 抗体阳性患者预后较差
抗 Ku 抗体	1.1%~5% ^[7-9,31]	澳大利亚 2.8%~5% ^[7,9] , 希腊 4.6% ^[8] ,加拿大、澳大利亚、美国、墨西哥共为 1.1% ^[31]	lcSSc	重叠综合征、肌炎、ILD、肌酸激酶水平高	抗 Ku 抗体阳性和阴性患者之间的生存率无差异
抗 eIF2B 抗体	1.3% ^[35]	英国 1.3% ^[35]	dcSSc	肌炎、重叠综合征、ILD	-
抗 BICD2 抗体	25.7% ^[36]	加拿大 25.7% ^[36]	-	炎症性肌病、ILD	-

ACA:抗着丝点抗体;lcSSc:局限皮肤型系统性硬化症;PAH:肺动脉高压;ATA:抗拓扑异构酶 I 抗体;dcSSc:弥漫皮肤型系统性硬化症;ILD:间质性肺疾病;SRC:硬皮病肾危象;抗 U3RNP 抗体:抗 U3 核糖核蛋白抗体;抗 eIF2B 抗体:抗真核细胞起始因子 2B 抗体;“-”:无

2.13 其他抗体 除上述自身抗体外, Mehra 等^[37]报道, 抗人上游结合因子抗体(抗 hUBF 抗体, 原称抗 NOR-90 抗体)、抗核磷蛋白抗体(抗 B23 抗体)、抗内皮细胞抗体、抗成纤维细胞抗体、抗基质金属蛋白酶抗体、抗血小板源性生长因子受体抗体、抗 Ro52/TRIM21 抗体、抗 SSA 抗体(抗 Ro60 抗体)、抗 SSB 抗体(抗 La 抗体)等也与 SSc 的特定临床表现相关。

3 小结

SSc 相关自身抗体与 SSc 临床表现、并发症、诊断及预后有一定程度的关联。自身抗体出现早有助于预估无任何硬皮病皮肤变化的雷诺现象患者发展为 SSc 的风险^[38]。一项研究发现, 自身抗体阳性的雷诺现象患者发展为 SSc 的风险比自身抗体阴性的患者更高^[39]。此外, SSc 标志性自身抗体阳性的患者病程比自身抗体阴性的患者进展更快^[40]。可见, 自身抗体是诊断早期 SSc 的重要生物标志物, 是 SSc 患者进行分组、评估病情及判断预后的有用工具。但仍有问题需要注意: ①既往认为 SSc 相关自身抗体相互排斥, 并且在整个疾病过程中持续表达, 但使用更敏感的检测方法发现自身抗体的共存频率比以前估计的高, 且可能最高滴度的抗体决定临床表现^[7,9]。②部分自身抗体间强烈的临床联系并不是绝对的, 因此对所有 SSc 患者都需要定期随访, 及时识别主要器官并发症, 即使自身抗体状态对特定器官并发症或整体预后有一定的保护作用。③越来越多的自身抗体被认为在 SSc 血管病变和纤维化的发生和发展中具有潜在致病作用^[41]。期待未来纵向研究阐明自身抗体在 SSc 中的致病作用, 为治疗 SSc 提供新靶点, 识别并证实预测疾病进展的生物标志物, 以探求个性化的预防策略。

参考文献

- [1] Furue M, Mitoma C, Mitoma H, *et al.* Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(4): 790-797.
- [2] Distler O, Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma—current concepts and novel targets for therapy [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(1): 87-95.
- [3] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1685-1699.
- [4] Elhai M, Meune C, Boubaya M, *et al.* Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1897-1905.
- [5] Denton CP, Hughes M, Gak N, *et al.* BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(10): 1906-1910.
- [6] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11): 1747-1755.
- [7] Graf SW, Hakendorf P, Lester S, *et al.* South Australian Scleroderma Register: Autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(1): 102-109.
- [8] Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, *et al.* Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(7): 414-421.
- [9] Patterson KA, Roberts-Thomson PJ, Lester S, *et al.* Interpretation of an Extended Autoantibody Profile in a Well-Characterized Australian Systemic Sclerosis (Scleroderma) Cohort Using Principal Components Analysis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3234-3244.
- [10] Denton CP, Krieg T, Guillevin L, *et al.* Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: Data from the DUO Registry [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(5): 718-721.
- [11] Salazar GA, Assassi S, Wigley F, *et al.* Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(6): 680-686.
- [12] Villalta D, Imbastaro T, Di Giovanni S, *et al.* Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 114-120.
- [13] Wang J, Assassi S, Guo G, *et al.* Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(5): 617-621.
- [14] Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, *et al.* Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980, 77(3): 1627-1631.
- [15] Mitri GM, Lucas M, Fertig N, *et al.* A comparison between anti-Th/To and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(1): 203-209.
- [16] Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma [J]. *J Biol Chem*, 1979, 254(20): 10514-10522.
- [17] Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, *et al.* High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients [J]. *Science*, 1986, 231(4739): 737-740.
- [18] Kranenburg P, van den Hombergh WM, Knaapen-Hans HK, *et al.* Survival and organ involvement in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and anti-topoisomerase-I antibodies: Determined by skin subtype or auto-antibody subtype? A long-term follow-up study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(11): 2001-2008.

- [19] Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, *et al.* Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2):407-417.
- [20] Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, *et al.* Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(5):639-647.
- [21] Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, *et al.* Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes [J]. *QJM*, 2007, 100(8):485-494.
- [22] Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, *et al.* Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis [J]. *J Dermatol*, 2015, 42(5):524-527.
- [23] Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, *et al.* Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2):484-493.
- [24] Peterson LK, Jaskowski TD, Mayes MD. Detection of anti-U3-RNP/fibrillarin IgG antibodies by line immunoblot assay has comparable clinical significance to immunoprecipitation testing in systemic sclerosis [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(2):483-488.
- [25] Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, *et al.* Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4):1112-1118.
- [26] Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, *et al.* Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(7):958-965.
- [27] Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, *et al.* Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects [J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(8):542-551.
- [28] D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, *et al.* Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: A multicenter study of 763 patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(6):1608-1615.
- [29] Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-Del Castillo A, *et al.* Novel risk factors related to cancer in scleroderma [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(5):461-468.
- [30] Boonstra M, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8):883-884.
- [31] Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, *et al.* Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: Clinical associations [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(35):e4713.
- [32] Mahler M, Swart A, Wu J, *et al.* Clinical and serological associations of autoantibodies to the Ku70/Ku80 heterodimer determined by a novel chemiluminescent immunoassay [J]. *Lupus*, 2016, 25(8):889-896.
- [33] Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, *et al.* Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(4):575-584.
- [34] Pauling JD, Salazar G, Lu H, *et al.* Presence of anti-eukaryotic initiation factor-2B, anti-RuvBL1/2 and anti-synthetase antibodies in patients with anti-nuclear antibody negative systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(4):712-717.
- [35] Betteridge ZE, Woodhead F, Lu H, *et al.* Brief Report: Anti-Eukaryotic Initiation Factor 2B Autoantibodies Are Associated With Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(11):2778-2783.
- [36] Fritzier MJ, Hudson M, Choi MY, *et al.* Bicaudal D2 is a novel autoantibody target in systemic sclerosis that shares a key epitope with CENP-A but has a distinct clinical phenotype [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(3):267-275.
- [37] Mehra S, Walker J, Patterson K. Autoantibodies in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(3):340-354.
- [38] Koenig M, Joyal F, Fritzier MJ, *et al.* Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(12):3902-3912.
- [39] Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, *et al.* Early systemic sclerosis: Analysis of the disease course in patients with marker autoantibody and/or capillaroscopic positivity [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(10):1520-1527.
- [40] Valentini G. Undifferentiated Connective Tissue Disease at risk for systemic sclerosis (SSc) (so far referred to as very early/early SSc or pre-SSc) [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(3):210-213.
- [41] Fritzier MJ, Choi MY. Editorial: Are Autoantibodies Involved in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis? [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9):2067-2070.

收稿日期:2018-09-13 修回日期:2018-10-27 编辑:李瑾