

# 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范

莫颖倩<sup>1</sup> 严青<sup>2</sup> 叶霜<sup>3</sup> 戴冽<sup>1</sup> 赵岩<sup>4</sup> 代表中华医学会风湿病学分会

<sup>1</sup>中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科, 广州 510120; <sup>2</sup>福建省立医院风湿免疫科, 福州 350001; <sup>3</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科, 上海 200001; <sup>4</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 疑难重症和罕见病国家重点实验室 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730  
通信作者: 戴冽, Email: dailie@mail.sysu.edu.cn; 赵岩, Email: zhaoyan\_pumch2002@aliyun.com

**【摘要】** 未分化结缔组织病(CTD)通常指患者出现某些CTD相关的症状和体征,同时伴自身免疫病的血清学证据,但不符合任一确定的CTD分类标准。混合性CTD是指患者出现手肿胀、滑膜炎、肌炎、雷诺现象、肢端硬化等一种或多种临床表现,伴血清高滴度斑点型抗核抗体(ANA)和高滴度抗U<sub>1</sub>核糖核蛋白(U<sub>1</sub>RNP)抗体阳性,而抗Sm抗体阴性。未分化CTD和混合性CTD的规范化诊断和治疗的更新慢于其他确定的CTD,治疗均缺乏随机对照研究证据或指南推荐,目前主要按照构成疾病的具体临床表现而采用相应的常规治疗措施。中华医学会风湿病学分会在既往诊治指南及近年研究进展的基础上制定了本规范,旨在提高国内未分化CTD和混合性CTD的临床诊治水平,改善患者预后。

**【关键词】** 未分化结缔组织病; 混合性结缔组织病; 诊断; 治疗; 预后

## Standardized diagnosis and treatment of undifferentiated connective tissue disease and mixed connective tissue disease

Mo Yingqian<sup>1</sup>, Yan Qing<sup>2</sup>, Ye Shuang<sup>3</sup>, Dai Lie<sup>1</sup>, Zhao Yan<sup>4</sup>, on behalf of Chinese Rheumatology Association

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China; <sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Fujian Provincial Hospital, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; <sup>4</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Ministry of Science & Technology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Dai Lie, Email: dailie@mail.sysu.edu.cn; Zhao Yan, Email: zhaoyan\_pumch2002@aliyun.com

**【Summary】** Undifferentiated connective tissue disease (CTD) usually refers to patients who are presented with certain symptoms and signs related to CTD, and positive serological evidence of autoimmune diseases but don't fulfill any of the classification criteria for a certain CTD. Mixed CTD refers to patients who are presented with one or more clinical manifestations such as

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220104-00009

收稿日期 2022-01-04 本文编辑 胡朝晖

引用本文:莫颖倩,严青,叶霜,等.未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(10):1119-1127. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220104-00009.



hand swelling, synovitis, myositis, Raynaud's phenomenon, and acrosclerosis. Patients with mixed CTD always have high-titer anti-nuclear antibodies (ANA) of speckled pattern and high-titer anti-U<sub>1</sub> ribonuclear protein (RNP) antibody in serum, while with negative anti-Sm antibody. The update of diagnosis and treatment of undifferentiated CTD and mixed CTD lags behind other established CTD. There is a lack of evidence from randomized controlled trials or guidelines/recommendations on the treatment of undifferentiated CTD or mixed CTD. At present, the conventional therapy is mainly adopted according to the specific clinical manifestations of the disease. The standardized diagnosis and treatment of undifferentiated CTD and mixed CTD were drafted by the Chinese Rheumatology Association based on the previous guidelines and the progress of available evidence, so as to improve the management of these patients in China.

**【Key words】** Undifferentiated connective tissue disease; Mixed connective tissue disease; Diagnosis; Treatment; Prognosis

结缔组织病(CTD)是风湿性疾病中的一大类,属自身免疫病,曾称胶原病。CTD以血管和结缔组织慢性炎症的病理改变为基础,多为慢性病程,逐渐累及多个器官和系统;对糖皮质激素(以下简称激素)的治疗有一定反应。随着对CTD的深入认识,可按照独特的病理学表现、特异的实验室检查结果及遗传相关性分为6种,系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、干燥综合征、多发性肌炎(PM)、皮炎(DM)和系统性硬化病(SSc)。早期常有许多共同表现,但不能分类到典型的CTD,通常称为未分化CTD。CTD间可能有不同程度的重叠,这种重叠的倾向常与特定的自身抗体谱相关。混合性CTD是典型的重叠性疾病,患者出现手肿胀、滑膜炎、肌炎、雷诺现象、肢端硬化等一种或多种临床表现,伴血清高滴度斑点型抗核抗体(ANA)和高滴度抗U<sub>1</sub>核糖核蛋白(U<sub>1</sub>RNP)抗体阳性,而抗Sm抗体阴性。两项关于混合性CTD患病率的流行病学研究显示,混合性CTD的患病率日本为2.7/100 000,挪威为3.8/100 000,目前尚无我国混合性CTD确切的流行病学资料,但混合性CTD并非少见。未分化CTD和混合性CTD的规范化诊断和治疗的更新慢于其他确定的CTD,治疗药物缺乏随机对照研究证据或指南推荐,中华医学会儿科学分会曾于2011年发布了混合性CTD的诊疗指南<sup>[1]</sup>,其中包括了混合性CTD、未分化CTD和重叠综合征的诊疗规范。近年基于治疗药物更迭及治疗理念的更新<sup>[2]</sup>,中华医学会儿科学分会组织国内有关专家,在借鉴既往指南和国内外高质量研究的基础上,制定了本规范,旨在提高国内临床诊治水平,改善患者预后。

### 一、未分化CTD

未分化CTD通常指患者出现某些CTD相关的症状和体征,尤其是雷诺现象、关节痛、肌痛、食管

功能失调,同时有自身免疫病的血清学证据,如ANA阳性,但不符合任一确定CTD的分类标准,因此未分化CTD曾被认为是CTD的早期阶段。然而,前瞻性研究发现仅30%的未分化CTD患者在3~5年后最终会进展为某种确定的CTD。若未分化CTD患者在出现症状12个月内未进展为某一确定CTD,大多10年后仍保持未分化状态,故目前多认为稳定期未分化CTD可能是CTD分类中一种独立的疾病。

#### (一)临床表现

未分化CTD患者常见的症状有关节肿痛、雷诺现象、皮肤黏膜损害(如面部红斑、眼干、口干、光过敏、口腔溃疡、双手指肿胀)等,其他临床表现亦包括浆膜炎、血液系统改变(包括贫血、白细胞减少和血小板减少等)、肺间质纤维化、心脏病变等。然而,非常早期的未分化CTD可能症状不明显,或仅有非特异性的临床表现,如乏力、低热、淋巴结肿大等。从CTD的发展进程看,患者往往是先出现血清自身抗体阳性,再出现临床症状。近年,随着我国全面实行二胎政策,部分轻症患者由于不良妊娠事件尤其是复发性流产,进而被检出ANA等自身抗体阳性而首次确诊未分化CTD。但对于复发性流产是否属于未分化CTD相关的临床表现,目前尚无定论。但提出未分化CTD分类标准的Mosca则认为这种情况更偏向归到抗磷脂综合征(APS)疾病谱中。此外,妊娠可能导致未分化CTD恶化或进展,临床应进行严密监测。

近年有观点认为,可根据病程将未分化CTD分为早期(病程少于3年)和稳定期(病程超过3年)<sup>[3]</sup>。

1. 早期未分化CTD:对早期未分化CTD患者,未分化状态指的是“不完整”“非典型”或“轻微”的疾病表现,很可能在短时间内或症状出现数年后进



展为明确的 CTD。未分化 CTD 进展为 CTD 的患者中, SLE 是最常见的诊断(约占 20%~60%)。进展可能发生在未分化 CTD 症状出现后的第一个 1~5 年内,但亦有一些进展发生在 5 年后。因此,对症状初发的早期未分化 CTD 患者,临床应随访监测。

一些特定的临床表现组合能预示未分化 CTD 进展为某种确定 CTD 的可能。如,多关节炎伴抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体阳性易发展为混合性 CTD,口眼干燥合并抗 SSA 抗体/抗 SSB 抗体阳性易发展为干燥综合征,雷诺现象合并核仁型 ANA 阳性易发展为 SSc,多关节炎合并高滴度类风湿因子易发展为 RA,发热或浆膜炎合并均质型 ANA 阳性或抗双链 DNA 抗体阳性易发展为 SLE。

2. 稳定期末分化 CTD: 经过长期的争论,目前已普遍接受稳定期末分化 CTD 是一种独立的疾病。一项对 665 例未分化 CTD 患者的 5 年随访研究显示,仅 34 例进展为确诊的 CTD,而 95% 的患者仍为未分化 CTD。1999 年 Mosca 等曾初步推荐稳定期末分化 CTD 的分类标准:至少一个 CTD 的临床表现,ANA 阳性,病程至少 3 年。尽管各项队列研究在病例定义和观察期上存在差异,但最常见的临床表现仍为雷诺现象(6.3%~58.8%)、关节痛(37%~69%)/关节炎(15.2%~33%)、皮疹(光过敏 17%~40.5%,颊部红斑 3%~25.3%)和轻度血细胞减少(白细胞减少 10%~25%,贫血 12%~30.4%,血小板减少 5.1%~11.3%),而血清学表现往往是单一特异性的 ANA 阳性,多见抗 SSA 抗体或抗 RNP 抗体阳性。

危及生命的情况和严重器官受累(如肾脏或神经系统表现)仅偶见报道,但可出现中重度间质性肺炎。高达 88% 的特发性非特异性间质性肺炎患者符合未分化 CTD 的标准。随着时间的推移,上述临床症状稳定,仅需低强度的治疗。

## (二) 诊断

目前未分化 CTD 尚无统一的诊断标准,临床多采用 1999 年 Mosca 等提出的未分化 CTD 初步分类标准,即:提示 CTD 的症状和体征,同时伴 ANA 阳性(2 次不同时间检测 ANA $\geq$ 1:80),但不符合任一确定 CTD 的分类标准。

其后, Mosca 等又指出该分类标准的局限性,包括不能诊断非常早期的未分化 CTD,亦不能排除典型 CTD 的早期阶段,因此在 2005 年又补充了未分化 CTD 的排除标准:(1)临床排除标准:蝶形红斑、亚急性皮肤红斑狼疮、盘状狼疮、皮肤硬化、向

阳性皮疹、Gottron 疹、侵蚀性关节炎;(2)实验室排除标准:抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体、抗 SSB/La 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Mi-2 抗体等出现一种或以上阳性。这些临床表现和自身抗体对确定的 CTD 有较高的特异性,故该排除标准仍需大样本的队列研究来确认。临床上未分化 CTD 与确定的 CTD 早期阶段有时很难鉴别。在 CTD 早期,可能有一个或两个可疑的临床表现和实验室检查结果,常难以确诊。此时,未分化 CTD 可能是最恰当的诊断。

考虑未分化 CTD 时需注意排除骨关节炎、滑囊炎/肌腱炎、肌筋膜疼痛和纤维肌痛,且需与其他可能导致持续性关节炎、发作性关节炎、肌肉疼痛/无力、雷诺现象的疾病进行鉴别。当临床出现雷诺现象、近节指端硬化、间质性肺炎、食管动力减退、三叉神经病变、手肿胀等表现,针对 U<sub>1</sub>RNP、U<sub>2</sub>RNP、U<sub>3</sub>RNP、U<sub>4</sub>RNP、U<sub>5</sub>RNP、核仁纤维蛋白、信号识别颗粒(SRP)、PM-Scl、RNA 聚合酶、Ku、Th 等抗原的自身抗体阳性,则考虑潜在的 CTD,需随访及给予相应的治疗。

值得注意的是,近年随着 SSc、SLE 等分类标准越来越注重早期诊断的敏感性,很多既往归类于未分化 CTD 的患者可能会被重新分类至 SSc 或 SLE。加上具有自身免疫特征的间质性肺炎等新概念的出现,诊断未分化 CTD 的患者将会有所减少。

## (三) 治疗

未分化 CTD 的治疗目前尚缺乏随机对照临床研究证据或指南推荐,其治疗按照构成疾病的具体临床表现而采用相应的治疗措施(表 1)。由于早期未分化 CTD 有可能在症状出现后的第一个 1~5 年内进展为某一确定的 CTD,故应定期重新评价诊断和调整治疗策略。

## 二、混合性 CTD

混合性 CTD 通常指患者出现手肿胀、滑膜炎、肌炎、雷诺现象、肢端硬化等一种或多种临床表现,伴血清高滴度斑点型 ANA 和高滴度抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体阳性,而抗 Sm 抗体阴性。混合性 CTD 可出现 SLE、RA、SSc 和炎性肌病的重叠表现。各种重叠表现很少同时发生,而是在数月或数年间序贯出现。混合性 CTD 的概念于 1972 年由 Sharp 等首先提出。由于部分患者在疾病发展过程中常转变为某种特定的 CTD,如 SSc、SLE、RA、PM、DM,故混合性 CTD 是一个独立的疾病抑或 SSc 或 SLE 的一个亚型一直存在争议。至 2014 年,混合性 CTD 作为独立疾病

表 1 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的治疗建议

受累系统	症状	治疗
非特异性	乏力、关节痛、肌痛	使用 NSAIDs, 抗疟药, 小剂量泼尼松 (<10 mg/d)
	血管性头痛	试用普萘洛尔和/或阿司匹林隔日 1 次, 350 mg; 对症使用曲坦类药物(如舒马曲坦、依来曲坦)
血液	自身免疫性贫血/血小板减少	使用大剂量糖皮质激素(泼尼松, 约 80 mg/d), 并逐渐减量。难治性病例考虑达那唑、IVIG 和免疫抑制剂
	血栓性血小板减少性紫癜	及时输注新鲜冰冻血浆; 可能需行血浆置换并输注去除血小板的红细胞; 难治性病例考虑切脾
血管	雷诺现象	保暖, 避免指外伤, 避免使用 $\beta$ 受体阻滞剂, 戒烟, 使用二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如硝苯地平)、 $\alpha$ -交感神经阻断剂(如哌唑嗪)。重度难治性病例可考虑给予外用硝酸盐制剂、内皮素受体拮抗剂(如波生坦)、磷酸二酯酶 5 抑制剂(如他达拉非)或前列腺素类似物(如伊洛前列素)
	急性起病的指端坏疽	局部交感神经化学切除(受累手指予利多卡因基底浸润), 抗凝剂, 外用硝酸酯类; 住院患者可使用动脉内前列环素; 开始内皮素受体拮抗剂治疗
关节	关节炎	使用 NSAIDs、抗疟药、甲氨蝶呤
肺	无症状的肺动脉高压	试用糖皮质激素和环磷酰胺, 小剂量阿司匹林和 ACE 抑制剂; 考虑内皮素受体拮抗剂(口服波生坦)
	有症状的肺动脉高压	静脉泵入前列环素, ACE 抑制剂, 抗凝剂, 内皮素受体拮抗剂(口服波生坦); 试用西地那非; 心肺移植
	胸膜炎	使用 NSAIDs 或短期泼尼松(约 20 mg/d)
神经	三叉神经痛	对麻木无有效治疗措施; 疼痛试用抗癫痫药(如加巴喷丁)或三环类抗抑郁药(如去甲替林)
	无菌性脑膜炎	停用 NSAIDs <sup>a</sup> , 给予短程大剂量泼尼松约 60 mg/d
肾	膜性肾小球肾病	轻度: 无需治疗; 进展性蛋白尿: 试用 ACE 抑制剂; 试用小剂量阿司匹林+双嘧达莫; 重度: 试用泼尼松 15~60 mg/d+环磷酰胺每个月 1 次或每日使用苯丁酸氮芥
	肾病综合征	单用糖皮质激素治疗有效率低。小剂量阿司匹林联合双嘧达莫预防血栓并发症; ACE 抑制剂减少尿蛋白丢失; 试用泼尼松 15~60 mg/d+环磷酰胺每个月 1 次或每日使用苯丁酸氮芥; 可能需要透析或移植治疗
	硬皮病样肾危象	使用 ACE 抑制剂
心脏	心肌炎	试用糖皮质激素和环磷酰胺 <sup>b</sup> ; 避免用地高辛 <sup>c</sup>
	心包炎	使用 NSAIDs 或短期泼尼松(约 20 mg/d); 心包填塞需经皮或外科引流
	不完全心脏传导阻滞	避免使用氯喹 <sup>d</sup>
胃肠道	吞咽困难	轻度: 无需治疗; 伴反流: 使用质子泵抑制剂; 考虑尼森胃底折叠术; 重度: 单用钙通道拮抗剂或联合抗胆碱能药物
	肠动力障碍	使用促动力剂如胃复安和红霉素 小肠细菌过度生长; 四环素、红霉素
	烧心感/消化不良	床头抬高, 戒烟, 减轻体重, 避免摄入咖啡因; 使用 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂、H <sup>+</sup> 质子泵抑制剂; 试用甲氧氯普胺; 难治病例需考虑幽门螺杆菌感染
肌肉	肌炎	急性起病、重症: 泼尼松 60~100 mg/d; 慢性、病情较轻: 泼尼松 10~30 mg/d <sup>e</sup> ; 难治病例考虑使用甲氨蝶呤和/或 IVIG 治疗
骨	骨质疏松	补充钙/维生素 D, 雌激素替代或雷洛昔芬; 二膦酸盐 <sup>f</sup> , 鼻吸降钙素; PTH 类似物如特立帕肽

注: <sup>a</sup>舒林酸和布洛芬与过敏性无菌性脑膜炎相关; <sup>b</sup>大剂量有心脏毒性; <sup>c</sup>诱发室性心律失常; <sup>d</sup>诱发完全性心脏传导阻滞; <sup>e</sup>警惕糖皮质激素性肌病、无菌性骨坏死和进行性骨质疏松; <sup>f</sup>食管受累较严重时不能使用; NSAIDs 为非甾体抗炎药; IVIG 为静脉注射丙种球蛋白; ACE 为血管紧张素转换酶; PTH 为甲状旁腺激素

的概念得到确立<sup>[4]</sup>, 有数据显示, 抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体具有重要的致病作用, 特别是在雷诺现象、食管运动障碍及肺动脉高压方面。

混合性 CTD 的病因及发病机制尚不明确, 目前认为可能是免疫学和遗传学相关因素参与发病。免疫学机制包括异常活化的 B 细胞产生高滴度抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体及抗 U<sub>1</sub>-70 000 抗体, U<sub>1</sub>-70 000 是早期主要的免疫原。外周血中存在抗 U<sub>1</sub>-70 000 抗体反应性 T 细胞及 T 细胞的异常活化, U<sub>1</sub>-70 000 抗原的凋亡修饰及针对修饰抗原的

自身免疫均参与混合性 CTD 的发病。抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体可与内皮细胞结合并引起内皮细胞活化和破坏, 从而导致雷诺现象等血管性疾病; 其还可以形成免疫复合物, 激活补体并诱发肌炎、关节炎等。遗传学机制包括混合性 CTD 患者的疾病与人类白细胞抗原(HLA)-DR<sub>4</sub> 和 HLA-DR<sub>154-61</sub> 显著相关, 未发现与 SLE(HLA-DR<sub>3</sub>) 或 SSc(HLA-DR<sub>5</sub>) 相关的主要组织相容性复合体(MHC)单倍型。目前尚无我国混合性 CTD 确切流行病学资料, 但混合性 CTD 并非少见。



### (一) 临床表现

患者可表现出组成本疾病的各种 CTD(SLE、SSc、PM/DM 或 RA) 的临床症状, 这些症状可同时亦可相继出现, 不同的患者临床表现亦不尽相同。该病常见的早期症状包括双手肿胀、关节痛、雷诺现象、肌痛和发热等。急性起病的混合性 CTD 较少见, 临床表现包括 PM、急性关节炎、无菌性脑膜炎、指趾坏疽、高热、急性腹痛和三叉神经病。若患者出现手或手指肿胀、高滴度斑点型 ANA 时, 应认真随诊。未分化 CTD 患者若出现高滴度抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体预示未来可能进展为混合性 CTD。

1. 发热: 不明原因发热可能是混合性 CTD 最显著的临床表现和首发症状。

2. 关节: 关节疼痛和僵硬几乎是所有混合性 CTD 患者的早期症状之一。60% 的患者最终发展成典型的关节炎。常伴有与 RA 相似的关节畸形, 如尺侧偏斜、天鹅颈和纽扣花畸形。放射学检查缺乏严重的骨侵蚀性病变, 呈 Jaccoud 关节表现, 但有些患者亦可见关节边缘侵蚀和关节破坏。50%~70% 的患者类风湿因子阳性。

3. 皮肤黏膜: 大多数混合性 CTD 患者在病程中出现皮肤黏膜病变。雷诺现象是混合性 CTD 最常见和最早期的表现之一, 常伴手手指肿胀或全手肿胀。有些患者表现为狼疮样皮疹, 尤其是面颊红斑和盘状红斑。黏膜损害包括颊黏膜溃疡、复合性口生殖器溃疡、青斑血管炎、皮下结节和鼻中隔穿孔。

4. 肌肉病变: 肌痛是混合性 CTD 常见的症状, 但大多数患者无明确的肌无力、肌电图异常或肌酶的改变。混合性 CTD 相关的炎性肌病在组织病理学表现与特发性炎性肌病相似, 兼有累及血管的 DM 和细胞介导的 PM 的病变特点。大多数混合性 CTD 患者的肌炎往往在全身疾病活动的情况下急性发作, 这些患者对短疗程大剂量糖皮质激素治疗反应良好。而轻症炎性肌病者常隐匿起病, 对糖皮质激素治疗的反应欠佳。一些伴 PM 的混合性 CTD 患者可出现高热。

5. 心脏: 心脏全层均可受累。20% 的混合性 CTD 患者出现心电图异常, 最常见的是右心室肥厚、右心房扩大和心室传导阻滞。10%~30% 的患者出现心包炎, 是心脏受累最常见的临床表现, 少见心包填塞。心肌受累日益受到重视, 一些患者的心肌受累是继发于肺动脉高压, 而肺动脉高压在早期阶段常无症状。对存在劳累性呼吸困难的患者, 应注意筛查肺动脉高压。多普勒超声检查估测右

心室收缩压能提示亚临床的肺动脉高压, 确诊需右心漂浮导管检查示休息时平均肺动脉压 >25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。肺动脉高压的发生与 SSc 样甲襞毛细血管改变、抗内皮细胞抗体、抗心磷脂抗体和抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体相关。

6. 肺: 75% 的混合性 CTD 患者有肺部受累, 早期大多数患者无症状。30%~50% 的患者可发生以干咳、活动后呼吸困难、胸痛为早期表现的间质性肺病。胸部高分辨率 CT 是诊断间质性肺病最敏感的检查方法。胸部高分辨率 CT 最常见的早期征象是小叶间隔增厚、周边和下肺叶为主的毛玻璃样改变。未经治疗的间质性肺病患者 25% 在 4 年后可发展为严重的肺间质纤维化。肺动脉高压是混合性 CTD 最严重的肺部并发症。SSc 患者的肺动脉高压常继发于肺间质纤维化, 而混合性 CTD 患者的肺动脉高压通常是由于肺动脉内膜增生和中膜肥厚所致。

7. 肾: 25% 的混合性 CTD 患者有肾脏损害。高滴度抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体对弥漫性肾小球肾炎的进展有相对保护作用。弥漫性增殖性肾小球肾炎或肾实质、间质病变在混合性 CTD 罕见, 通常为膜性肾小球肾炎, 虽然有少数可引起肾病综合征, 但大多数患者无症状。目前已逐渐认识到混合性 CTD 患者有发生类似于 SSc 肾危象。

8. 消化系统: 胃肠道受累约见于 60%~80% 的混合性 CTD 患者。表现为上消化道运动异常, 食管上段和下段括约肌压力降低, 食管远端 2/3 蠕动减弱, 进食后发噎和吞咽困难, 并可有腹腔出血、胆道出血、十二指肠出血、巨结肠、胰腺炎、腹腔积液、蛋白丢失性肠病、原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性肝炎、吸收不良综合征等。混合性 CTD 的腹痛可能是由于肠蠕动减退、浆膜炎、肠系膜血管炎、结肠穿孔或胰腺炎等所致。

9. 神经系统: 中枢神经系统病变并不是混合性 CTD 显著的临床特征。最常见的是三叉神经病变。头痛是常见症状, 多为血管源性, 与典型的偏头痛类似。部分患者出现脑膜刺激征, 脑脊液检查显示无菌性脑膜炎。混合性 CTD 的无菌性脑膜炎亦可能是一种对非甾体抗炎药 (NSAIDs), 尤其是舒林酸和布洛芬的超敏反应。感音性耳聋见于近 50% 的混合性 CTD 患者。其他神经系统受累包括多发性周围神经病变、脑栓塞、脑出血、横贯性脊髓炎、马尾综合征、视神经受累、进行性多灶性脑白质病等。相比 SLE, 混合性 CTD 患者极少出现明显的精

神病和抽搐表现。

10. 血管:雷诺现象几乎是所有混合性CTD患者的一个早期临床特征。中小血管内膜轻度增生和中层肥厚是混合性CTD特征性的血管病变,亦是并发肺动脉高压和肾危象的特征性病理改变。血管造影显示,混合性CTD患者中等大小血管闭塞的发生率高,且大多数患者的甲襞毛细血管显微镜检查异常,表现为毛细血管扩张和缺失,与SSc相似。已证实抗内皮细胞和抗心磷脂抗体与混合性CTD发生,内皮功能障碍及动脉粥样硬化有关。

11. 血液系统:75%的混合性CTD患者有贫血。60%的患者Coombs试验阳性,但溶血性贫血并不常见。75%的患者可有以淋巴细胞系为主的白细胞减少,并与疾病活动有关。血小板减少、血栓性血小板减少性紫癜、红细胞发育不全相对少见。低补体血症可见于部分病例。50%的患者类风湿因子阳性,特别是同时伴抗RA33抗体阳性者,常与严重的关节炎相关。混合性CTD患者抗心磷脂抗体或狼疮抗凝物阳性均有报道,但与SLE不同,它们不依赖于β<sub>2</sub>糖蛋白,且倾向于与血小板减少相关,与血栓性事件无关。

(二)诊断

对有雷诺现象、关节痛或关节炎、肌痛、手肿胀的患者,若有高滴度斑点型ANA和高滴度抗U<sub>1</sub>RNP抗体阳性,应考虑混合性CTD的可能,高滴度抗U<sub>1</sub>RNP抗体是诊断混合性CTD必不可少的条件。目前暂无美国风湿病学会(ACR)制定的混合性CTD的诊断标准,较为常用的是Alarcon-Segovia标准和Kahn标准。与Kahn标准相比,Alarcon-Segovia标准的敏感度为62.5%,特异度为86.2%。若将Alarcon-Segovia标准中的“肌痛”改为“肌炎”,则敏感度提高至81.3%。部分患者起病时倾向混合性CTD诊断,进一步发展的临床表现可能更符合SLE或RA;在长期随诊中仍有50%以上的患者符合混合性CTD的诊断标准。

1. Alarcon-Segovia 标准:(1)血清学标准:抗U<sub>1</sub>RNP抗体滴度≥1:1 600。(2)临床标准:①手肿胀;②滑膜炎;③肌炎;④雷诺现象;⑤肢端硬化。若血清学标准伴有3条或3条以上的临床标准,其中必须包括滑膜炎或肌炎,则可诊断为混合性CTD。

2. Kahn 标准:(1)血清学标准:高滴度抗U<sub>1</sub>RNP抗体,斑点型ANA滴度≥1:1 200。(2)临床标准:①手肿胀;②滑膜炎;③肌炎;④雷诺现象。

若血清学标准伴有雷诺现象及3条临床标准中的至少2条,则可诊断为混合性CTD。

(三)鉴别诊断

混合性CTD首先应与SLE、SSc、PM、DM、RA、干燥综合征6种疾病鉴别。混合性CTD患者存在高滴度斑点型ANA和抗U<sub>1</sub>RNP抗体,并有雷诺现象、关节炎或肌炎、手肿胀,且又不能诊断为某一明确的CTD,可与典型的特定CTD相鉴别(表2)。此外,混合性CTD可能在某一时期以SLE样症状为主要表现,在另一时期又以SSc或

表2 混合性CTD与SLE、RA、SSc、PM的鉴别要点

受累系统	临床表现	SLE	RA	SSc	PM	混合性CTD
关节	关节痛(非特异性)	+++	++++	+++	+	++++
	侵蚀性关节炎	±	++++	+	±	++
	炎性关节炎	+	++++	+	±	+++
皮肤/黏膜	蝶形红斑	+++	-	-	-	+
	口腔溃疡	++	-	±	-	+
	指端硬化	±	-	++++	-	+
	非肢端皮肤增厚	-	-	+++	-	-
	手指肿胀	+	-	±	-	++
	CREST综合征	-	-	+++	-	±
肺	肺动脉高压	++	±	+	+	+++
	肺间质纤维化	+	±	+++	++	++
	胸膜炎	+++	+	+	-	++
心脏	心包炎	+++	+	+	-	+++
	心室传导阻滞	++	+	++	-	+
	心肌炎	++	±	+	-	++
神经	癫痫/精神病	+++	-	-	-	-
	无菌性脑膜炎	+++	±	-	-	+++
	外周神经病	++	++	±	-	++
	感音性耳聋	+	±	-	-	++
	横贯性脊髓炎	+++	+	-	-	++
血管	三叉神经病	+	±	++	-	+++
	雷诺现象	++	-	++++	+	++++
	炎性血管炎	++	++	+	+	+
	非炎症性血管病变	+	-	++++	+	+++
肾	肾血管性高血压	+	-	+++	-	+++
	膜性肾小球肾炎	+++	-	-	-	++
	弥漫增殖性肾小球肾炎	++++	-	-	-	+
肌肉	肌痛(非特异性)	+++	±	+	++++	++++
	炎性肌病	+	+	+	++++	+++
胃肠道	食管运动功能障碍	+	±	++++	+	+++
	细菌过度生长性吸收不良	++	±	+++	±	+
	结肠假性憩室	±	±	+++	-	++

注:CTD为结缔组织病;SLE为系统性红斑狼疮;RA为类风湿关节炎;SSc为系统性硬化病;PM为多发性肌炎

PM/DM、RA 样症状为主要表现,或最终转为某一特定的 CTD。因此,即使对已确诊的混合性 CTD 患者,仍要密切观察病情发展。混合性 CTD 亦应与未分化 CTD、SSc 重叠综合征、肌炎重叠综合征等相鉴别。

#### (四)治疗

目前尚缺乏随机对照临床研究证据或指南推荐,对混合性 CTD 的治疗推荐仍基于 SLE、RA、PM/DM 和 SSc 的传统治疗方法,按照疾病的具体临床表现采用相应的治疗措施(表 1)。大多数的症状是间歇性的,且对糖皮质激素(以下简称激素)治疗有效,如无菌性脑膜炎、肌炎、胸膜炎、心包炎和心肌炎。激素常需与其他药物联合使用,包括甲氨蝶呤、环孢素 A、硫唑嘌呤和霉酚酸酯。另一方面,肾病综合征、雷诺现象、畸形性关节炎、肢端硬化和周围神经病通常对激素耐药。肺纤维化病变对激素和免疫抑制剂不敏感,但严重患者亦可用环磷酰胺治疗。对激素治疗无效的血小板减少、难治性肌炎或溶血性贫血患者,可考虑静脉注射丙种球蛋白(IVIG)和/或利妥昔单抗治疗。利妥昔单抗对一些重症难治性抗合成酶抗体综合征患者有效。对难治性混合性 CTD 患者,可考虑血浆置换结合上述药物治疗。

抗疟药在伴有心脏分支或束支传导阻滞的患者中慎用。有别于 SLE,尚无证据支持抗疟药(常用羟氯喹)可作为混合性 CTD 的基础免疫调节治疗。肿瘤坏死因子抑制剂在混合性 CTD 中的应用尚有争议。与 SLE 相似,有报道依那西普可加重混合性 CTD。

#### (五)预后

具有高滴度抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体的混合性 CTD 患者,较少发生严重肾脏疾病和危及生命的神经系统损害,故混合性 CTD 的预后优于 SLE,但重要脏器受累者预后差。抗内皮细胞抗体和抗心磷脂抗体与病死率增加有关。因此,进展型肺动脉高压、心脏并发症、合并感染是混合性 CTD 患者死亡的主要原因。患者需常规、定期评估肺动脉压力等,及早发现病情,因为早期干预是有效治疗和改善预后的关键。总之,大多数混合性 CTD 患者预后相对良好,但重要器官的受累程度最终决定该病的病死率和致残率。

### 诊疗要点

#### 1. 未分化 CTD 通常指患者出现某些 CTD 相关

的症状和体征,同时有自身免疫病的血清学证据,但不符合任一确定的 CTD 分类标准。

2. 根据病程将未分化 CTD 分为早期(病程少于 3 年)和稳定期(病程超过 3 年)。早期未分化 CTD 可能是某种确定 CTD 的早期阶段,而稳定期末分化 CTD 是一种独立的疾病。

3. 混合性 CTD 可出现 SLE、RA、SSc 和炎性肌病的重叠表现。各种重叠表现很少同时发生,而是在数月或数年间序贯出现。

4. 未分化 CTD 或混合性 CTD 患者常有雷诺现象。如无雷诺现象,诊断混合性 CTD 时需谨慎。

5. 未分化 CTD 和混合性 CTD 的规范化诊断和治疗更新慢于其他确定的 CTD。治疗均缺乏对照研究证据或指南推荐,目前主要按照构成疾病的具体临床表现而采用相应的常规治疗措施。

**附录 重叠综合征:**CTD 患者可根据症状、体征、血清自身抗体、其他辅助检查、病理学表现及相应的分类标准,归类(诊断)为 SLE、SSc、PM、DM、RA、干燥综合征等 6 种典型疾病。然而,临床实际情况似乎更为复杂,各种 CTD 间可有不同程度的重叠。若同时符合两种或多种 CTD 的分类标准,称为重叠综合征。

在上述 6 种典型的 CTD 中,SSc、DM、PM 相对少见,发病率低于 10/100 000。越来越多的证据表明,SSc 重叠综合征和肌炎重叠综合征较单纯的 SSc、DM、PM 更为常见,而能明确界定的狼疮重叠综合征较少见,除了重叠 RA(又称 RA/SLE 重叠, Rhu<sub>p</sub>us)或重叠干燥综合征。

1. SSc 重叠综合征:SSc 常重叠一种或多种 CTD,多见于无皮肤硬化型或局限性皮肤型(如 CREST 综合征或不完全性 CREST 综合征)。SSc 重叠综合征患者的预后通常好于单纯 SSc 患者。SSc 重叠综合征常与特定的自身抗体相关。

(1)约 33% 的 SSc 患者类风湿因子阳性,35% 的患者有明显的滑膜炎,SSc 重叠侵蚀性关节炎与抗环瓜氨酸多肽抗体、抗 RA33 抗体阳性有关。

(2)抗 PM-Scl 抗体与 SSc 重叠肌炎相关。欧洲一项 114 例 SSc 重叠综合征患者的回顾性研究显示,抗 PM-Scl 抗体的阳性率为 95%,且 80% 重叠炎性肌病。抗 PM-Scl 抗体与核仁 PM-Scl 大分子复合物上的几种蛋白发生反应,其中两个主要表位是 PM-Scl-75 和 PM-Scl-100。针对 PM-1 $\alpha$  (PM-Scl-100 的主要成分)的抗体与发病年龄小、炎性肌病、钙质沉积、炎性关节炎及重叠表现呈正相关,而与间质性肺病、胃肠道受累呈负相关。

(3)CREST 综合征常与原发胆汁性胆管炎重叠,并可能与抗线粒体抗体(AMA)有关。值得注意的是,AMA 常可与弥漫性 SSc 患者血清中 U<sub>1</sub>RNP-70 000 和 U<sub>1</sub>RNP-50 000 抗



原发生反应,提示 SSc 与原发性胆汁性胆管炎存在自身免疫关联。

2. 肌炎重叠综合征:肌炎重叠综合征尤其是与 SSc 重叠,较典型的 PM 或 DM 更为常见。一项对 100 例法国和加拿大特发性炎性肌病患者的长期随访研究发现,60% 的特发性炎性肌病患者存在重叠综合征,据此提出肌炎重叠综合征的临床定义和自身抗体定义,即符合 Bohan 和 Peter 分类标准中的任意一种炎性肌病,同时至少合并一项具有重叠特征的临床表现或自身抗体。

(1) 具有重叠特征的临床表现:多关节炎、雷诺现象、指端硬化、掌指关节近端皮肤硬化、指部典型的 SSc 样钙质沉着、食管下段或小肠运动减弱、肺一氧化碳弥散量( $D_LCO$ ) 低于预测值的 70%、X 线胸片或胸部 CT 示间质性肺病、盘状红斑、抗天然 DNA 抗体阳性加低补体血症、1997 年 ACR 关于 SLE 分类标准 11 项中至少 4 项、抗磷脂综合征。

(2) 具有重叠特征的自身抗体:抗合成酶(Jo-1、PL-7、PL-12、OJ、EJ、KS)抗体,SSc 相关抗体(SSc 特异性抗体:着丝点、拓扑异构酶 I、RNA 聚合酶 I 或 III、Th;与 SSc 重叠综合征相关的抗体:U<sub>1</sub>RNP、U<sub>2</sub>RNP、U<sub>3</sub>RNP、U<sub>5</sub>RNP、PM-Scl、Ku),及其他自身抗体如 SRP、核孔蛋白。肌炎重叠综合征患者中,抗合成酶抗体和抗核孔蛋白抗体阳性的患者易发展为慢性疾病,而抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体、抗 PM-Scl 抗体或抗 Ku 抗体阳性者较少进展为慢性疾病。

区别典型的 PM、DM 与肌炎重叠综合征,对治疗及判断预后具有重要意义。因为 PM 往往为慢性病程,50% 的患者对激素初始治疗不敏感;单纯的 DM 并不总是呈现慢性病程,但多数对激素初始治疗敏感。而肌炎重叠综合征(常伴有 SSc 表现)几乎对激素治疗有效,约 90% 的反应率。肌炎重叠综合征可依据自身抗体分亚型:抗合成酶抗体、抗 SRP 抗体和抗核孔蛋白抗体阳性是激素抵抗型肌炎的标志,而抗 U<sub>1</sub>RNP 抗体、抗 PM-Scl 抗体或抗 Ku 抗体阳性则为激素敏感型肌炎的标志。

3. 狼疮重叠综合征:与 SSc 重叠综合征不同,能明确界定的狼疮重叠综合征较少见。SLE 多表现为特定的脏器损伤(如肝炎、睾丸炎和胰腺炎等)。常见的狼疮重叠综合征有两种:

(1) SLE 重叠 RA:通常称为 Rhupus,见于约 10% 的 SLE 患者。临床表现以 SLE 为主,伴有毁损且常为侵蚀性的关节病,而较少有肾受累。SLE 中侵蚀性关节炎与抗环瓜氨酸多肽抗体有关。这种重叠需与非侵蚀性的 Jaccoud 关节病相鉴别,后者以轻度关节痛不伴滑膜炎为特点,X 线片可见明显的尺侧偏斜、天鹅颈畸形及拇指 Z 样畸形。

(2) SLE 重叠干燥综合征:见于 10%~25% 的 SLE 患者,通常为 25 岁及以上者。值得注意的是,雷诺现象发生率高,而肾受累、血小板减少和淋巴结病少见。

执笔:莫颖倩;严青

诊疗规范撰写组名单(按姓氏汉语拼音排序):白玛央金(西藏自治区人民医院风湿免疫科);曹恒(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);柴克霞(青海大学附属医院风湿免疫科);陈竹(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);池淑红(宁夏医科大学总医院风湿免疫科);达展云(南通大学附属医院风湿免疫科);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);戴生明(上海交通大学附属第六人民医院风湿免疫科);丁峰(山东大学齐鲁医院风湿科);董凌莉(华中科技大学同济医学院同济医院风湿免疫科);杜戎(华中科技大学同济医学院协和医院风湿免疫科);段利华(江西省人民医院风湿免疫科);段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科);樊萍(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);冯学兵(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科);高洁(海军军医大学第一附属医院风湿免疫科);高晋芳(山西医学科学院山西白求恩医院风湿免疫科);耿研(北京大学第一医院风湿免疫科);古洁若(中山大学附属第三医院风湿免疫科);郭江涛(宁夏回族自治区人民医院风湿免疫科);何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);何岚(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);黄慈波(深圳大学华南医院风湿免疫科);黄烽(解放军总医院第一医学中心风湿免疫科);黄文辉(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);黄新翔(广西壮族自治区人民医院风湿免疫科);黄艳艳(海南省人民医院风湿免疫科);姜德训(解放军总医院第七医学中心风湿免疫科);姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);姜振宇(吉林大学第一医院风湿免疫科);靳洪涛(河北医科大学第二医院风湿免疫科);李彩凤(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院风湿科);李芬(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);李娟(南方医科大学南方医院风湿病诊疗中心);李龙(贵州医科大学附属医院风湿免疫科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医院北京协和医院风湿免疫科);李芹(云南省第一人民医院风湿免疫科);李懿莎(中南大学湘雅医院风湿免疫科湖南省风湿免疫病临床医学研究中心);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科);林禾(福建省立医院风湿免疫科);林金盈(广西壮族自治区人民医院风湿免疫科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);林书典(海南省人民医院风湿免疫科);林志国(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);林智明(中山大学附属第三医院风湿免疫科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘晓霞(贵州医科大学附属医院风湿免疫科);刘燕鹰(北京大学人民医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);刘重阳(重庆医科大学附属第三医院风湿免疫科);鲁静(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);路跃武(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科);马丽(中日友好医院风湿免疫科);马莉莉(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);米克拉依·曼



苏尔(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);潘歆(石河子大学医学院第一附属医院血液风湿科);戚务芳(天津市第一中心医院风湿免疫科);青玉凤(川北医学院附属医院风湿免疫科);沈海丽(兰州大学第二医院风湿免疫科);沈敏(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);沈南(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科);石柱秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);史晓飞(河南科技大学临床医学院河南科技大学第一附属医院风湿免疫科);帅宗文(安徽医科大学附属第一医院风湿免疫科);宋立军(山东大学齐鲁医院风湿科);苏娟(青海大学附属医院风湿免疫科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);孙红胜(山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王彩虹(山西医科大学第二医院风湿免疫科);王丹丹(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科);王辉(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);王静(云南省第一人民医院风湿免疫科);王立(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王丽萍(兰州大学第二医院风湿免疫科);王培(河南省人民医院风湿免疫科);王迁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王婧(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);王晓冰(温州医科大学附属第一医院风湿免疫科);王燕(石河子大学医学院第一附属医院血液风湿科);王永福(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科);王友莲(江西省人民医院风湿免疫科);王玉华(首都医科大学附属北京世纪坛医院风湿免疫科);王昱(北京大学第一医院风湿免疫科);王悦(天津医科大学第二医院风湿免疫科);王志强(联勤保障部队第九八〇医院风湿免疫科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);吴歆(海军军医大学长征医院风湿免疫科);吴振彪(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);夏丽萍(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);向阳(湖北民族大学医学部风湿病发生与干预湖北省重点实验室);肖会(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科);谢希(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);徐沪济(海军军医大学长征医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);薛愉(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);严青(福建省立医院风湿免疫科);杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科);杨静(绵阳市中心医院风湿免疫科);杨念生(中山大学附属第一医院风湿免疫科);杨婷婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);叶霜(上海交通

大学医学院附属仁济医院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张风肖(河北省人民医院风湿免疫科);张奉春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张辉(中山大学附属第一医院风湿免疫科);张江林(解放军总医院第一医学中心风湿免疫科);张莉芸(山西医学科学院山西白求恩医院风湿免疫科);张缪佳(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);张娜(天津医科大学总医院风湿免疫科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿免疫科);张烜(北京医院风湿免疫科 国家老年医学中心 中国医学科学院临床免疫中心);张学武(北京大学人民医院风湿免疫科);张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科);赵东宝(海军军医大学第一附属医院风湿免疫科);赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵丽珂(北京医院风湿免疫科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院);赵令(吉林大学第一医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵彦萍(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);赵毅(四川大学华西医院风湿免疫科);郑朝晖(空军军医大学西京医院临床免疫科);郑文洁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);周京国(成都医学院第一附属医院风湿免疫科);朱小春(温州医科大学附属第一医院风湿免疫科);朱小霞(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);邹和建(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);邹庆华(陆军军医大学第一附属医院风湿免疫科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿免疫科 湖南省风湿免疫病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 混合性结缔组织病诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(1): 42-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.01.011.
- [2] Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Kelley & Firestein's textbook of rheumatology[M]. 10th. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- [3] Mosca M, Tani C, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 50-52. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.019.
- [4] Ciang NC, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease-enigma variations? [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(3):326-333. DOI: 10.1093/rheumatology/kew265.

