

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220416.1314.002.html\(2022-04-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220416.1314.002.html(2022-04-19))

## 炎症/免疫指标对系统性硬化症并发肺间质纤维化的预测及诊断价值\*

李霞<sup>1</sup>, 王艳霞<sup>1</sup>, 胡永玲<sup>1</sup>, 杨敏<sup>2</sup>, 奚春风<sup>1△</sup>

(桂林医学院附属医院:1. 检验科;2. 风湿免疫科, 广西桂林 541001)

**[摘要]** **目的** 探讨炎症/免疫指标对系统性硬化症(SSc)并发肺间质纤维化的预测及诊断价值。**方法** 选取2018年11月至2021年2月该院56例SSc患者作为SSc组,选取同期105例健康体检者作为对照组,比较两组血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、高灵敏C反应蛋白(Hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞等炎症/免疫指标水平,采用二元logistic回归进一步预测炎症/免疫指标与SSc并发肺间质纤维化的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线评价炎症指标PDW对SSc并发肺间质纤维化的诊断价值。**结果** 与对照组比较,SSc组PDW、LMR水平降低,MPV、NLR、MLR、PLR、Hs-CRP和ESR水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与无肺间质纤维化患者比较,肺间质纤维化患者PDW、MPV降低,NLR和PLR升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对PDW进行ROC曲线分析以预测SSc并发肺间质纤维化,PDW的临界值为10.35%时,灵敏度为73.3%,特异度为80.8%,曲线下面积(AUC)为0.789(95%CI:0.667~0.911, $P<0.05$ )。**结论** 炎症指标PDW对SSc并发肺间质纤维化具有较好的预测价值。

**[关键词]** 系统性硬化症;肺间质纤维化;炎症指标;免疫指标;血小板分布宽度**[中图法分类号]** R593.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2945-06

## Predictive and diagnostic value of inflammatory/immune indexes in systemic sclerosis patients with pulmonary interstitial fibrosis\*

LI Xia<sup>1</sup>, WANG Yanxia<sup>1</sup>, HU Yongling<sup>1</sup>, YANG Min<sup>2</sup>, XI Chunfeng<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the predictive and diagnostic value of inflammation/immunity index in systemic sclerosis (SSc) complicated with pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** A total of 56 patients with SSc from November 2018 to February 2021 in this hospital were selected as the SSc group, and 105 healthy people in the same period were selected as the control group. The platelet distribution width (PDW), average platelet volume (MPV), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), high sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), T cells, B cells, natural killer (NK) cells and other inflammatory/immune indicators were compared between the two groups. Binary logistic regression was used to further predict the correlation between inflammation/immune index and pulmonary interstitial fibrosis in SSc, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of inflammatory index PDW in SSc with pulmonary interstitial fibrosis. **Results** Compared with the control group, the levels of PDW and LMR in the SSc group decreased, while the levels of MPV, NLR, MLR, PLR, Hs-CRP and ESR increased, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Compared with patients without pulmonary interstitial fibrosis, PDW and

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200941);桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目(20181204)。

作者简介:李霞(1987—),主管技师,硕士,主要从事临床免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail: xichunfeng521@163.com。

MPV in patients with pulmonary interstitial fibrosis decreased, while NLR and PLR increased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis of PDW was performed to predict SSc complicated with pulmonary fibrosis. The critical value, sensitivity, specificity, and AUC of PDW were 10.35%, 73.3%, 80.8% and 0.789 (95%CI: 0.667–0.911,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The inflammatory index PDW has a good predictive value for SSc complicated with pulmonary interstitial fibrosis.

**[Key words]** systemic sclerosis; pulmonary interstitial fibrosis; inflammatory index; immune index; platelet distribution width

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种典型的自身免疫性疾病,肺间质纤维化是 SSc 患者死亡的主要原因<sup>[1-4]</sup>,而高分辨率 CT 扫描(high-resolution CT scan, HRCT)监测手段耗时长、费用高,限制了临床早期诊断和干预<sup>[5]</sup>。有研究显示,血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、高灵敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)等炎性指标与多种自身免疫性疾病的预后及转归相关<sup>[6-8]</sup>。炎症/免疫相关指标是否可反映 SSc 患者疾病进展,目前少有报道。本研究回顾性分析 SSc 患者炎症/免疫相关指标水平,探讨其在 SSc 患者并发肺间质纤维化中的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月至 2021 年 2 月本院住院的 56 例 SSc 患者作为 SSc 组,其中男 18 例,女 38 例,平均年龄( $54.36 \pm 8.94$ )岁。所有 SSc 患者均符合 2013 年美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European league against rheumatism, EULAR)SSc 分类标准,临床诊断明确,有详细完整的临床、影像及实验室检查资料,入院前未接受任何自身免疫疾病、肿瘤、糖尿病、心血管病等方面治疗,且均知情同意,自愿参与。根据是否并发肺间质纤维化,将 SSc 组再分为肺间质纤维化组( $n=30$ )和无肺间质纤维化组( $n=26$ )。选取同

期 105 例健康体检者作为对照组,其中男 35 例,女 70 例,平均年龄( $52.70 \pm 12.09$ )岁。本研究获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有研究对象均为清晨空腹采集外周静脉血,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)和肝素抗凝管保存。XN9000 全自动血液分析仪(日本希森美康公司)及配套试剂检测白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板、PDW、MPV,并计算 NLR、LMR、MLR 及 PLR 等指标;全自动生化免疫分析仪 Cobas8000(德国罗氏公司)测定 Hs-CRP;全自动快速血沉分析仪 Test1(中国达承公司)检测红细胞沉降率(ESR);FACScan 流式细胞仪(美国 BD 公司)和配套试剂分析外周血 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞并计算 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>比值。标本均在患者知情条件下采集。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 和 GraphPad Prism5 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示,比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,相关性采用二元 logistic 回归分析,受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析诊断价值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SSc 组和对照组外周血炎症/免疫学指标比较

与对照组比较,SSc 组 PDW、LMR 水平降低,MPV、NLR、MLR、PLR、Hs-CRP 和 ESR 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 SSc 组和对照组外周血炎症/免疫学指标比较

项目	SSc 组( $n=56$ )	对照组( $n=105$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
男/女( $n/n$ )	18/38	35/70	0.023	0.878
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$54.36 \pm 8.94$	$52.7 \pm 12.09$	0.899	0.327
白细胞 [ $M(Q1, Q3)$ , $\times 10^9/L$ ]	6.54(5.50, 9.69)	6.10(5.18, 7.08)	-2.259	0.024

续表 1 SSc 组和对照组外周血炎症/免疫学指标比较

项目	SSc 组 (n=56)	对照组 (n=105)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P
血小板[M(Q1,Q3), ×10 <sup>9</sup> /L]	272.50(232.00,341.50)	253.00(220.50,306.50)	-1.890	0.059
PDW( $\bar{x} \pm s$ , %)	10.57 ± 1.25	16.09 ± 0.42	-41.073	<0.001
MPV[M(Q1,Q3), fL]	9.75(9.23,10.20)	9.30(8.75,10.00)	-2.787	0.005
NLR[M(Q1,Q3)]	2.57(1.72,3.79)	1.83(1.56,2.35)	-3.702	<0.001
LMR[M(Q1,Q3)]	2.48(1.74,3.95)	4.95(3.99,6.27)	-7.136	<0.001
MLR[M(Q1,Q3)]	0.41(0.25,0.58)	0.20(0.16,0.25)	-7.139	<0.001
PLR[M(Q1,Q3)]	1 095.38(807.15,1 828.01)	819.55(682.31,998.06)	-4.156	<0.001
Hs-CRP[M(Q1,Q3), mg/L]	1.95(0.88,7.30)	1.51(0.53,3.95)	-2.052	0.040
ESR[M(Q1,Q3), mm/h]	28.00(14.50,49.75)	13.00(7.00,20.00)	-6.087	<0.001
T 细胞[M(Q1,Q3), %]	71.65(63.32,76.65)	—	—	—
B 细胞[M(Q1,Q3), %]	15.13(9.50,20.73)	—	—	—
NK 细胞[M(Q1,Q3), %]	10.30(7.34,15.69)	—	—	—
CD4 <sup>+</sup> T 细胞( $\bar{x} \pm s$ , %)	43.60 ± 9.88	—	—	—
CD8 <sup>+</sup> T 细胞[M(Q1,Q3), %]	22.16(17.80,27.83)	—	—	—
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> [M(Q1,Q3)]	1.88(1.51,2.71)	—	—	—

—:无数据。

2.2 有无肺间质纤维化组炎症/免疫指标比较

PDW、MPV 降低, NLR 和 PLR 升高, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 2。

与无肺间质纤维化组比较, 肺间质纤维化组

表 2 有无肺间质纤维化组炎症/免疫指标比较

项目	无肺间质纤维化组 (n=26)	肺间质纤维化组 (n=30)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P
男/女 (n/n)	10/16	8/22	0.888	0.346
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	53.12 ± 7.47	55.43 ± 10.04	-0.967	0.338
白细胞[M(Q1,Q3), ×10 <sup>9</sup> /L]	6.29(5.37,9.02)	6.70(5.63,9.72)	-0.476	0.634
血小板[M(Q1,Q3), ×10 <sup>9</sup> /L]	253.00(208.25,319.50)	297.50(239.75,355.25)	-1.709	0.087
PDW( $\bar{x} \pm s$ , %)	11.22 ± 1.04	10.02 ± 1.16	4.019	<0.001
MPV( $\bar{x} \pm s$ , fL)	9.97 ± 0.71	9.57 ± 0.68	2.132	0.038
NLR	2.15(1.51,2.72)	3.25(1.91,4.17)	-2.777	0.005
LMR	2.81(2.00,4.59)	2.34(1.56,3.16)	-1.372	0.170
MLR	0.36(0.22,0.50)	0.43(0.32,0.65)	-1.397	0.162
PLR	927.54(672.76,1 294.09)	1 413.17(857.94,2 020.91)	-2.284	0.022
Hs-CRP[M(Q1,Q3), mg/L]	1.97(1.12,4.96)	1.72(0.78,8.42)	-0.025	0.980
ESR[M(Q1,Q3), mm/h]	25.50(12.75,53.00)	28.50(17.50,52.25)	-0.657	0.511
T 细胞[M(Q1,Q3), %]	72.01(63.83,75.98)	71.07(62.86,79.41)	-0.066	0.948
B 细胞[M(Q1,Q3), %]	15.25(10.85,17.29)	14.48(8.50,25.15)	-0.312	0.755
NK 细胞[M(Q1,Q3), %]	10.48(7.77,17.63)	10.05(6.82,14.98)	-1.002	0.316
CD4 <sup>+</sup> T 细胞[M(Q1,Q3), %]	44.09 ± 9.21	43.17 ± 10.57	0.347	0.730
CD8 <sup>+</sup> T 细胞[M(Q1,Q3), %]	21.86(17.01,29.03)	22.16(18.57,27.77)	-0.403	0.687
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ( $\bar{x} \pm s$ )	2.22 ± 1.00	1.98 ± 0.76	1.045	0.301

2.3 炎性指标与 SSc 并发肺间质纤维化的相关性

的相关性。当进行潜在变量分析时, 发现 PDW 与 SSc 并发肺间质纤维化独立相关(P<0.05), 见表 3。对 PDW 进行 ROC 曲线分析, 结果显示, 当 PDW 的

采用二元 logistic 回归分析进一步预测炎性指标 PDW、NLR、PLR 和 MPV 与 SSc 并发肺间质纤维化

临界值为 10.35% 时,灵敏度为 73.3%,特异度为 80.8%,曲线下面积 (AUC) 为 0.789 (95% CI: 0.667~0.911,  $P < 0.001$ ), 见图 1。

表 3 二元 logistic 回归分析炎性指标与 SSc 并发肺间质纤维化的相关性

项目	OR	95%CI	P
PDW	0.193	0.060~0.670	0.010
MPV	4.377	0.630~30.480	0.136
NLR	1.040	0.690~1.560	0.850
PLR	1.000	0.990~1.000	0.483

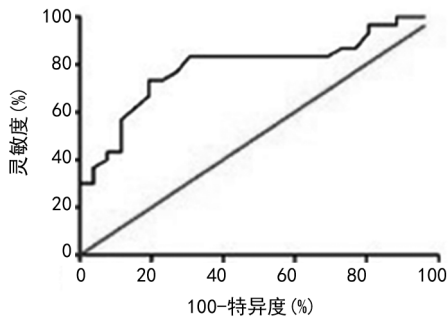


图 1 PDW 诊断 SSc 并发肺间质纤维化的 ROC 曲线

### 3 讨论

SSc 临床特征具有明显异质性,可以从稳定的轻度症状到缩短寿命的侵袭性疾病,临床诊治面临巨大的挑战<sup>[9-10]</sup>。本研究回顾性分析了 SSc 患者基于外周血白细胞、血小板、PDW、MPV、NLR、LMR、MLR、PLR、Hs-CRP、ESR、T 细胞、B 细胞、NK 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞等炎症/免疫学指标水平,发现 SSc 患者常规炎性指标白细胞、MPV、NLR、MLR、PLR、Hs-CRP、ESR 水平升高与 SSc 患者存在全身炎症状态相符。

据统计,约 60% 的 SSc 患者出现皮外受累,肺间质纤维化是呼吸系统最主要、最严重的受累形式,也是 SSc 患者近年死亡的首位原因,其发病机制尚未明确,被认为是肺泡和血管损伤的结果<sup>[11-12]</sup>。通过 HRCT、肺功能试验等来监测 SSc 患者肺受累情况,SSc 患者明显受益于及时的免疫抑制和激素治疗,早期干预可有效缓解肺间质纤维化进程,因此,早期确诊尤为重要<sup>[3,13]</sup>。但监测缓慢、检测费用高等限制了金标准的定期进行,因此,充分利用一些常见的实验室检测结果可为临床提供更快捷无创的辅助诊断依据。基于外周血 NLR、PDW、MPV、PLR、Hs-CRP、ESR 等炎性指标的分析在多种疾病进展评估及预后判断中具有价值,越来越受到研究者的关注,但与 SSc 和肺间质纤维化相关的研究较少出现。王娜<sup>[4]</sup>研究了 80 例 SSc 患者,发现肺间质纤维化患者炎性指标 ESR、Hs-CRP、NLR 较无肺间质纤维化患者升高。LIU 等<sup>[14]</sup>发现 SSc 患者 Hs-CRP 水平高于对照组,

并与肺、皮肤、关节受累和较短的生存期相关。本研究发现并发肺间质纤维化的 SSc 患者 PDW 降低、NLR 和 PLR 水平升高,但两组白细胞、血小板、Hs-CRP、ESR 无差异。基于既往的研究和现有研究结果可见,常规炎性指标在 SSc 患者诊断中具有一定的指导意义,但与肺间质纤维化的关系还存在一定的争议,如 Hs-CRP、ESR 等,因此,基于常规炎性指标的预测价值仍需进一步证实。

T 细胞和 B 细胞通过细胞因子合成、细胞内相互作用、自身抗体合成等参与的免疫活动被认为是最终导致 SSc 血管异常和纤维化的重要原因<sup>[15]</sup>。但迄今为止,对 SSc 患者 T 细胞和 B 细胞群体的研究仍未得出统一结论。SANGES 等<sup>[16]</sup>报道 B 细胞减少与肺动脉高压和 SSc 并发肺间质纤维化相关。ATHANASIOS 等<sup>[17]</sup>报道 SSc 并发肺间质纤维化患者分泌抗炎因子白细胞介素-10 的调节性 B 淋巴细胞 (Breg) 减少而促进炎症反应过程。另有一些研究报道,辅助性 T 细胞 (Th)1 和 Th2 分别通过诱导炎症和纤维化反应而促进 SSc 发生、发展<sup>[18]</sup>。本研究发现 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞和 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 比值在 SSc 患者是否并发肺间质纤维化组间无差异,与现有研究存在不一致的情况,因此,免疫细胞亚群在 SSc 中的作用还有待进一步阐明。淋巴细胞亚群检测是 SSc 患者临床常规检测的项目之一,在其临床意义还不确切情况下,是否为患者减轻经济负担是个值得思考的问题。

血小板相关参数如 PDW、MPV 等已作为一种常规的炎症标志物被用于多种疾病研究<sup>[19-20]</sup>。结直肠癌肝转移患者 PDW 降低,其也是结直肠癌肝转移独立影响因素<sup>[21]</sup>。活动性风湿病如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者 MPV 减低,并随着治疗而恢复正常<sup>[22-23]</sup>。本研究发现,SSc 患者 PDW 明显降低,且 SSc 并发肺间质纤维化患者较无肺间质纤维化患者 PDW 更低。二元 logistic 回归分析发现 PDW 是 SSc 患者并发肺间质纤维化的独立影响因素 ( $OR = 0.193, P = 0.010$ )。ROC 曲线分析 PDW 预测 SSc 患者并发肺间质纤维化的临界值为 10.35%,灵敏度为 73.3%,特异度为 80.8%,AUC 为 0.789,说明 PDW 参与了 SSc 的发生、发展,对 SSc 患者并发肺间质纤维化有较好的预测价值。这种情况可能与血小板内生物活性分子的释放有关。转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是纤维化的核心途径,研究表明 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号促进纤维化基因的表达,而减轻 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号可以改善大鼠肝纤维化<sup>[24-25]</sup>。另有研究表明 TGF- $\beta$  介导 STAT3 磷酸化而促进 I 型胶原和其他纤维化介质表达<sup>[26]</sup>。而在 SSc 患者发现血小板是 TGF- $\beta$  的天然来源,且 I 型胶原受体过度表达<sup>[27]</sup>。

此外,PF4 是血小板释放的肝素中和因子,通过诱导单核细胞和巨噬细胞活化而参与 SSc 的发生、发展<sup>[26]</sup>。既往研究证明了 SSc 患者全身性炎症状态的存在,笔者认为在高度炎症状态下,活化血小板释放 TGF- $\beta$ 、PF4 等生物活性分子,血小板消耗增加导致整体 PDW 降低。另外,当血管有狭窄或炎症时,血小板滞留于再循环区,低脉动剪切应力通过增加 C1q 沉积来启动血小板补体激活,同样消耗活化大血小板而降低了血小板的体积<sup>[28]</sup>。

综上所述,PDW 是发生肺间质纤维化的独立危险因素,可作为监测 SSc 患者病程进展较好的指标。由于 SSc 属于难治性罕见疾病,且炎症/免疫指标影响因素诸多,本研究存在样本量小、分级不够细化等局限,因此,仍需大样本量进一步研究证实 PDW 在 SSc 中的预测价值。

## 参考文献

- [1] PARK G T, YOON J W, YOO S B, et al. Echinochrome A treatment alleviates fibrosis and inflammation in bleomycin-induced scleroderma [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(5): 237.
- [2] OTTRIA A, HOEKSTRA A T, ZIMMERMAN M, et al. Fatty acid and carnitine metabolism are dysregulated in systemic sclerosis patients [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 822.
- [3] RUARO B, CONFALONIERI M, MATUCCICERINIC M, et al. The treatment of lung involvement in systemic sclerosis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 154.
- [4] 王娜. 系统性硬化症相关间质性肺病的易感基因的初步探索 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [5] PERELAS A, SILVER R M, ARROSSI A V, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3): 304-320.
- [6] 曾婷婷, 谭立明, 田永建, 等. 红细胞分布宽度及平均血小板体积对自身免疫性肝炎肝硬化的预测与诊断价值 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(12): 1039-1043.
- [7] WANG C, DENG J, MAO G, et al. Serum amyloid A: a potential biomarker assessing disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923290.
- [8] LAO X X, MA L P, MA Q W, et al. Hematological factors associated with immunity, inflammation, and metabolism in patients with systemic lupus erythematosus: data from a Zhuang cohort in Southwest China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6): e23211.
- [9] SCHOENFELD S R, CASTELINO F V. Interstitial lung disease in scleroderma [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(2): 237-248.
- [10] KHANNA D, LESCOAT A, ROOFER D, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two food and drug administration-approved therapies in clinical practice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74: 13-27.
- [11] YOUNG A, VUMMIDI D, VISOVATTI S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of co-existent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(8): 1339-1349.
- [12] JUNG E, SUH C H, KIM H A, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease [J]. *Arch Rheumatol*, 2018, 33(3): 322-327.
- [13] TASHKIN D P, ROTH M D, CLEMENTS P J, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9): 708-719.
- [14] LIU X, MAYES M D, PEDROZA C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8): 1375-1380.
- [15] OLGA G, KRZYSTYNA J, ALEKSANDER O, et al. Cytometric characterization of main immunocompetent cells in patients with systemic sclerosis: relationship with disease activity and type of immunosuppressive treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 625.
- [16] SANGES S, GUERRIER T, LAUNAY D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. *Rev Med Interne*, 2017, 38(2): 113-124.
- [17] ATHANASIOS M, THEODORA S, ARETI V, et al. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2): 494-504.

- [18] PATRIZIA F. T cells and cytokines in systemic sclerosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(6):594-599.
- [19] XIAOYING Z, HAN C, WEIFENG Z, et al. Predictive value of routine blood test in patients with early esophageal cancer: a matched case-control study[J]. *J Cancer*, 2021, 12(15):4739-4744.
- [20] BURCU A U, GURSOY P H, ESAT C, et al. Platelet distribution width (PDW): a putative marker for threatened preterm labor[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(4):745-748.
- [21] LI L, HUANG X, LI N, et al. Platelet indices in colorectal cancer patients with synchronous liver metastases [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019:6397513.
- [22] BALBALOGLU O, KORKMAZ M, YOLCU S, et al. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patients with synovitis associated with knee osteoarthritis[J]. *Platelets*, 2014, 25:81-85.
- [23] ABIDULLAH K, IQBAL H, MAIMOONA A, et al. Mean platelet volume (MPV) as an indicator of disease activity and severity in lupus [J]. *F1000Research*, 2017, 6:126.
- [24] DOOLEY S, DIJKE P T. TGF- $\beta$  in progression of liver disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1):245-256.
- [25] MAHMOUD A M, HOZAYEN W G, HASAN I H, et al. Umbelliferone ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats by upregulating PPAR $\gamma$  and attenuating oxidative stress, inflammation, and TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3):1103-1116.
- [26] LI C, INESS A, YOON J, et al. Noncanonical STAT3 activation regulates excess TGF- $\beta$ 1 and collagen I expression in muscle of stricturing Crohn's disease[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7):3422-3431.
- [27] MARTIRES K J, BAIRD K, STEINBERG S M, et al. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease [J]. *Blood*, 2011, 118(15):4250-4257.
- [28] YIN W, ROUF F, SHANMUGAVELAYUDAM S K, et al. Endothelial cells modulate platelet response to dynamic shear stress[J]. *Cardiovasc Eng Techn*, 2014, 5(2):145-153.

(收稿日期:2021-11-25 修回日期:2022-03-29)

(上接第 2944 页)

- [12] LAI C Y, LEE C J, LU C Y, et al. Adenovirus serotype 3 and 7 infection with acute respiratory failure in children in Taiwan, 2010—2011 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53614.
- [13] ZENG L, WEI J, TANG Y, et al. Clinical characteristics of human adenovirus plastic bronchitis in 10 pediatric cases: a retrospective study of seven years [J]. *Virol Sin*, 2021, 36(3):550-554.
- [14] KENDALL S M, CHRISTINA C, LU X, et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013—2014 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(6):1044-1051.
- [15] 姚慧生, 刘立云, 伊丽丽, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎所致塑型性支气管炎的临床特点及危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(8):673-678.
- [16] PAŁYGA-BYSIECKA I, POLEWCZYK A M, POLEWCZYK M, et al. Plastic bronchitis—a serious rare complication affecting children only after fontan procedure? [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1):44.
- [17] JIA S L, NI F F, MA Y J, et al. Clinical analysis of primary nephrotic syndrome complicated by plastic bronchitis in children[J]. *Klin Padiatr*, 2021, 233(2):63-68.
- [18] 叶莉芬, 张晨美, 范勇, 等. 体外膜肺氧合救治儿童重度急性呼吸窘迫综合征的适应证和时机 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7):889-892.
- [19] PIEPER C C, HART C, SCHNEIDER M, et al. Transabdominal lymphatic embolization during extracorporeal membrane oxygenation as an urgent treatment of cataclysmic, uncontrollable plastic bronchitis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32(5):766-768.
- [20] SHEN F, DONG C, ZHANG T, et al. Development of a nomogram for predicting refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:813614.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-03-25)