

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.023

综述

## 矽肺合并系统性硬化症诊治研究进展

张光江, 周杭棋, 马丽丽综述 纪伟审校



基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(ZD202218); 江苏省研究生实践创新计划项目(SJ CX23\_0881)

作者单位: 210029 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院风湿免疫科

通信作者: 纪伟, E-mail: weiweiji1103@163.com

**【摘要】** 矽肺是职业病中难治愈、预后差、病死率较高的一种职业病。系统性硬化症是一种慢性自身免疫性疾病,其特征是自身抗体产生、小血管病变和纤维母细胞功能障碍,导致细胞外基质不受控制的沉积。矽肺合并系统性硬化症临床称为伊拉斯谟(Erasmus)综合征,其发病机制仍未阐明,目前尚无形成统一诊疗规范,文章对近年来矽肺合并系统性硬化症的国际国内相关研究进行综述,为矽肺合并系统性硬化症的诊疗提供借鉴。

**【关键词】** 矽肺; 系统性硬化症; 伊拉斯谟综合征; 诊断; 治疗; 研究进展**【中图分类号】** R563.9; R593.2 **【文献标识码】** A

**Progress in diagnosis and treatment of silicosis complicated with systemic sclerosis** Zhang Guangjiang, Zhou Hangqi, Ma Lili, Ji Wei. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province, Nanjing 210029, China

Funding program: Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Technology Development Plan Project (ZD202218); Jiangsu Province Graduate Practice Innovation Program Project (SJ CX23\_0881)

Corresponding author: Ji Wei, E-mail: weiweiji1103@163.com

**【Abstract】** Silicosis is a kind of occupational disease which is difficult to cure, has poor prognosis and high fatality rate. Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by autoantibody production, small vessel lesions, and fibroblast dysfunction, leading to uncontrolled deposition of extracellular matrix. Silicosis complicated with systemic sclerosis is clinically known as Erasmus syndrome, the pathogenesis of which has not yet been clarified, and no unified diagnosis and treatment norms have been formed. This article reviews relevant international and domestic studies on silicosis complicated with systemic sclerosis in recent years, providing reference for the diagnosis and treatment of silicosis complicated with systemic sclerosis.

**【Key words】** Silicosis; Systemic sclerosis; Erasmus syndrome; Diagnosis; Treatment; Research progress

矽肺(silicosis)是尘肺的一种类型最常见的职业性呼吸系统疾病之一,它是由吸入结晶二氧化硅( $\text{SiO}_2$ )引起的,从而引发肺实质中的纤维化反应,表现为弥漫性间质性肺病(interstitial lung disease, ILD),发病率和病死率较高<sup>[1-2]</sup>。系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是由免疫系统异常激活引起的结缔组织病,临床常表现为雷诺现象,随后出现与毛细血管异常和特征性自身抗体相关的典型皮肤增厚,该病的特征是血管损伤和各器官纤维化,并发症多,预后差<sup>[3-4]</sup>。伊拉斯谟于1957年首次分析先接触 $\text{SiO}_2$ 后发展为SSc的关联,后来被称为伊拉斯谟综合征(Erasmus综合征),此综合征是一种罕见综合征,其涉及小动脉、微血管和弥漫性结缔组织,其特征是皮肤和内脏器官的瘢痕形成和血管闭塞<sup>[5-6]</sup>。文章对其临床诊治进展相关研究进行综述。

### 1 矽肺和SSc发病概况

矽肺和SSc的发病率存在地区差异、职业差异、性别差异、

种族差异等。我国人口基数大,截至2021年底现存活职业性尘肺病患者约45万人<sup>[7]</sup>。2022年7月国家卫生健康委员会发布我国新发职业性尘肺病11809例,占新发职业病人数的前列<sup>[8]</sup>。中国、印度、欧盟等国家的矽肺已成为世界职业病中病死率较高的病种<sup>[9-10]</sup>。而SSc发病率低,相对罕见,全球大约为万分之一,其主要发病年龄段在30~50岁之间,女性发病率高于男性,病死率较高,而我国无确切相关流行病学报道<sup>[11-14]</sup>。

### 2 矽肺合并SSc发病机制

2.1  $\text{SiO}_2$ 颗粒刺激慢性炎症反应和自身抗体产生 伊拉斯谟综合征的发病机制不明,有相关研究认为尘肺可诱导产生自身抗体,引起免疫复合物和免疫球蛋白包括类风湿因子(RF)增高<sup>[15]</sup>。吸入的 $\text{SiO}_2$ 颗粒被肺泡巨噬细胞(AM)吞噬,由于巨噬细胞的破坏,白介素(IL)被释放,白介素2(IL-2)在慢性炎症反应和纤维化中起主要作用,炎症反应介质反过来激活T辅助细胞并进一步招募活化的巨噬细胞,以放大身体的炎症反应,当

含有 SiO<sub>2</sub> 的肺泡巨噬细胞死亡时, SiO<sub>2</sub> 颗粒被释放并被其他巨噬细胞重新吞噬, 使炎症反应循环永久化。活化的巨噬细胞和 T 淋巴细胞都会导致不受调节的成纤维细胞增殖和胶原沉积, 导致肺纤维化。炎症反应增加, 细胞外基质蛋白过度积累, 成纤维细胞、上皮样炎症反应细胞和细胞碎片聚集, 由免疫介导的组织损伤通过纤维化刺激宿主发病, 因此长期 SiO<sub>2</sub> 颗粒暴露, 发生 ILD、肺结核、肺癌和自身免疫性疾病( SSc、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮) 的风险增加<sup>[6, 16]</sup>。SiO<sub>2</sub> 同样在肺泡中积累, 导致上皮细胞损伤, 刺激慢性炎症反应和自身抗体产生, 如抗拓扑异构酶 I( 抗 Scl-70) 和抗着丝粒抗体, 最终发展为胶原蛋白积累和纤维化<sup>[17-18]</sup>。

2.2 SiO<sub>2</sub> 颗粒诱导细胞凋亡失衡 据推测, SiO<sub>2</sub> 颗粒可以作为抗体产生的辅助剂, 通过诱导细胞凋亡失衡, 刺激巨噬细胞、IL-1、血小板衍生生长因子等产生, 激活更多的巨噬细胞和淋巴细胞, 反过来, 这些细胞增加基质金属蛋白酶的产生, 金属蛋白酶参与细胞外基质的降解和重塑<sup>[19]</sup>。矽肺病中应答性 T 细胞增加和调节性 T 细胞( Treg) 减少的失衡, 同样可能导致矽肺病患者在基本免疫条件下易患自身免疫性疾病<sup>[20]</sup>。其机制可能与 SiO<sub>2</sub> 诱导的巨噬细胞凋亡被人体免疫系统靶向的表位来加剧免疫介导的反应有关<sup>[21]</sup>。在结晶 SiO<sub>2</sub> 暴露的大鼠模型中, 发现了与硬皮病相关的自身免疫反应<sup>[22]</sup>。

2.3 其他危险因素 矽肺合并 SSc 除了矽尘介导的自身免疫功能下降以外, 其主要诱发因素是职业相关性, 在芳香、酮类、烃类溶剂等化学原料相关的刺激下更容易导致 SSc 的发生, 尤其是以男性从事石匠、金矿工、陶瓷工、牛仔喷砂、环氧树脂、苯等相关的粉尘职业<sup>[18, 23]</sup>。在相关研究的 48 例 SSc 患者中, 伊拉斯谟综合症的患病率为 16.7% ( 8/48) 均为男性, 与性别之间存在统计学上的显著关联<sup>[24]</sup>。关于性别是否影响暴露于 SiO<sub>2</sub> 的 SSc 患者的状况, 研究结果存在不同意见, 但在多因素分析中, 男性被认为是与 SiO<sub>2</sub> 暴露相关的 SSc 的重要危险因素<sup>[25]</sup>。此外有研究也认为吸烟伴 SiO<sub>2</sub> 暴露是发生伊拉斯谟综合征影像学改变的危险因素<sup>[18]</sup>。

### 3 矽肺合并 SSc 的诊断与鉴别诊断

3.1 矽肺合并 SSc 的诊断 伊拉斯谟综合征是暴露于 SiO<sub>2</sub> 颗粒后发生 SSc 一种罕见情况的关联疾病<sup>[26]</sup>。临床诊断主要是对矽肺和 SSc 的分别诊断, 并将二者进行结合。对于矽肺患者的诊断主要是结合患者职业史、临床症状及肺功能检查( PFT) 以及临床高分辨率 CT( HRCT) 进行诊断<sup>[16]</sup>。肺功能通常表现为肺活量降低, 通气功能障碍, 周边气道黏性阻力增高, 弥散功能降低等; 肺 CT 影像学常表现为不规则型肺结节、肺部肿块、肺空洞、胸腔积液等, 需排除结核、肿瘤、真菌等可能, 除非其他绝对必要原因, 应避免进行肺活检, 这对于临床医务技术人员诊疗水平及相应医疗设备有较高的要求, 否则不利于矽肺的发现和防治。而 SSc 的诊断同样根据临床症状、体征、辅助检查进行诊断。根据 2013 年美国风湿病学会( American College of Rheumatology, ACR) 公布的 SSc 的最新分类标准<sup>[27]</sup> 进行积分, 总分 ≥ 9 分可诊断为 SSc, 具体积分如下: ( 1) 向掌指关节近端延伸的双侧皮肤增厚( 9 分); ( 2) 手指皮肤增厚( 仅计算较高的

分数) 指端硬化: 不及掌指关节但接近近端指间关节( 4 分)/ 手指肿胀( 2 分); ( 3) 指尖病变( 仅计算较高的分数) 指端溃疡( 2 分)/ 凹陷性疤痕( 3 分); ( 4) 毛细血管扩张( 2 分); ( 5) 甲襞毛细血管异常( 2 分); ( 6) 肺动脉高压和/或肺间质病变( 2 分); ( 7) 雷诺现象( 3 分); ( 8) SSc 相关自身抗体( 抗着丝点抗体/抗 Scl-70/抗 RNA 聚合酶 III 抗体) 阳性( 3 分)。此外 SSc 还可能出现钙质沉着症、食管运动障碍等为特征的临床症状, 当符合矽肺和 SSc 相应诊断标准时, 可考虑伊拉斯谟综合征。

3.2 肺间质纤维化的鉴别诊断 肺泡巨噬细胞( AM) 是 SiO<sub>2</sub> 进入肺部后作用的最主要靶细胞, 其可识别、吞噬进入肺组织中的 SiO<sub>2</sub> 粉尘颗粒, 产生大量活性氧( reactive oxygen species, ROS) 自由基, 并大量分泌炎症因子, 触发炎症反应, 可作为抗原递呈细胞启动矽肺免疫应答机制, 与肺成纤维细胞共同发挥作用, 促进矽肺纤维化进程<sup>[28]</sup>。SSc 大约有 80% 的患者存在肺纤维化或者 ILD, 其中 25% ~ 30% 的患者会发展为弥漫性 ILD<sup>[29]</sup>, 受细胞因子、信号通路、新型标志物、Toll 样受体 4( toll-like receptor 4, TLR-4) 等发病机制的影响, 长期吸入 SiO<sub>2</sub> 粉尘会导致慢性炎症反应和进行性肺纤维化( PPF) <sup>[19, 30]</sup>。当矽肺合并 SSc 时, 肺部纤维化往往不能断定是何种疾病导致, 因此在有限的条件下难以鉴别。为了进一步明确肺部病变, 除了胸部 CT, 可行其他检查( 如正电子发射断层扫描 CT, 可屈性支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗) 排除传染病和癌症, 鉴于肺部受累, 可对肺实质和淋巴结进行组织活检, 结合职业史和病理结果才能对矽肺病及相关肺病病变作出诊断, 肺部受累的准确判断对于患者的治疗方法至关重要<sup>[31]</sup>。为了避免误诊矽肺病, 特别是对于诊断为 SSc 的男性患者, 应询问 SiO<sub>2</sub> 暴露, 即使短期接触 SiO<sub>2</sub>, 伊拉斯谟综合征同样可能会发生<sup>[16]</sup>。同时可以选择更为先进的检查设备, 提高准确度, 国外一项研究评估了 45 例 SSc 患者中运用具有高增量和减少切片数量的图像系列检测 ILD 的准确性, 得出运用具有低采样率的 HRCT 图像系列能够以极低的辐射剂量准确检测 ILD, 这种方法对于 SSc 患者的筛查具有潜在价值<sup>[32]</sup>。

### 4 矽肺合并 SSc 的治疗

4.1 治疗原则 伊拉斯谟综合征的治疗取决于多器官受累的程度, 治疗的金标准是避免接触 SiO<sub>2</sub> 粉尘。SiO<sub>2</sub> 相关 SSc 的治疗与特发性 SSc 的治疗基本相同, 治疗基于 ILD 的严重程度和进展, 一般而言, SSc 的治疗方法是基于器官的对症治疗, 例如, 钙通道阻滞剂可缓解雷诺现象, 主诉胃食管反流的患者给予质子泵抑制剂, 而关节痛和/或肌痛患者则接受短期非甾体抗炎药, 弥漫性和进行性皮肤受累和/或严重器官受累的患者应给予全身性免疫抑制治疗, 例如环磷酰胺、吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤或甲氨蝶呤( MTX) 等联用<sup>[6, 16]</sup>。然而迄今为止, 矽肺除了对症治疗之外, 没有有效的治疗策略, 完全的纤维化肺损伤无法修复, 因此风湿病学家认为不应该为这类患者使用免疫抑制药物, 因为免疫抑制药物没有被证明是有效的, 它们可能会引起非常严重的不良反应, 如肺毒性或感染, 为了不引起机会性感染对患者造成进一步的伤害, 更建议只给予 MTX 治疗关节炎和预防皮肤和肺部疾病的进展, 如果纤维化进展, 可考虑对

该患者进行造血干细胞移植或肺移植<sup>[30]</sup>。

4.2 抗肺纤维化治疗 矽肺合并 SSc 导致的肺纤维化是不可逆转的,为了防止肺纤维化的进展,目前常用的药物是吡非尼酮及尼达尼布,动物实验及临床试验均证实二者能够改善甚至减轻纤维化期矽肺及 SSc-ILD 患者的肺纤维化进程,从而提高生存率<sup>[33-34]</sup>。Raghu 等<sup>[35]</sup>通过一项开放性无对照前瞻性研究发现,应用吡非尼酮治疗特发性肺纤维化(IPF)阻止了大多数患者的肺纤维化进一步发展,并改善了少数患者的氧合状况。此外有研究认为吡非尼酮可能对 PPF 患者的疾病进展和肺功能产生有益影响,特别是在不可分类 ILD 人群中<sup>[36]</sup>。另一项尼达尼布随机对照试验在全球多个国家进行,576 例患者进行了治疗组与安慰剂组对照,发现尼达尼布治疗组患者的用力肺活量(FVC)年下降率低于安慰剂组<sup>[37]</sup>。目前,尼达尼布已在全球多个国家获批使用<sup>[38]</sup>。

4.3 中医药治疗 矽肺属于中医“肺痹”病范畴,SSc 属于“皮痹”病范畴,《黄帝内经》云“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺”<sup>[39]</sup>。因此肺痹、皮痹在一定程度上密切相关,相互影响。通过对中医药文化的挖掘,有利于改善伊拉斯谟综合征的不适症状。近些年来中药提取物及联合其他药物治疗矽肺取得了一定成就,常见的提取物有黄芪提取物、手掌参醇提取物、汉防己甲素、丹参提取物等<sup>[40]</sup>,其中对汉防己甲素的相关研究颇多,刘忠鑫<sup>[41]</sup>采用汉防己甲素联合苦参素注射液治疗矽肺,不易出现不良反应,还可缓解症状改善肺通气功能。刘慕珍等<sup>[42]</sup>选用汉防己甲素和羟基磷酸哌嗪联合药物治疗 24 例矽肺患者,经过 2 年临床观察,发现联合用药可阻滞和延缓矽肺病进展。Zhang 等<sup>[43]</sup>通过大鼠模型研究发现,丹参提取物隐丹参酮可通过抑制 Smad 和 STAT3 信号通路防止肺纤维化。配合中医针刺、导引、督灸、贴敷、推拿等治疗方式可改善患者不适症状<sup>[44]</sup>。对中医药文化的深度挖掘和探索,能对改善患者症状提供更多辅助手段。

4.4 其他治疗 其他治疗主要包括干细胞治疗、手术治疗及靶向治疗等。干细胞主要是通过调节炎症反应、减少纤维化和细胞凋亡而达到改善肺功能的目的,其安全性、可靠性还需大量实验研究加以证实。有大量实验研究干细胞治疗矽肺及 SSc 的有效性,目前技术尚未成熟。矽肺干细胞治疗主要包括骨髓、脂肪、间充质干细胞三大类<sup>[45]</sup>。硬皮病应用造血干细胞移植可抑制病程进展,并逆转皮肤纤维化,甚至能够降低病死率<sup>[46-47]</sup>。随着医疗技术的改进,造血干细胞移植等新型治疗方案将得到不断的完善,虽然仍存在许多问题<sup>[48]</sup>,但通过大量的临床研究,反复实验,进行对照及模拟,将来干细胞治疗技术或许能够运用到临床实践上。对于严重肺部纤维化,药物已经无法扭转病情,医务工作者可将目光放置于纤维支气管镜介入治疗<sup>[49]</sup>,此外肺移植是治疗终末期尘肺的有效方法,术后患者生存时间会得到一定提高,生活质量得到一定改善,但围手术期控制影响预后的危险因素较多,如排斥反应、严重感染等,及时处理并发症,是尘肺肺移植获得长期生存的关键<sup>[50]</sup>。进行基因检测,寻找突变基因,运用相关基因靶向药物进行治疗具有广阔前景。

## 5 小结

目前矽肺合并 SSc 发病机制未阐明,国际国内诊疗标准尚未形成,主要是对症和对因治疗。矽肺不单可以合并 SSc,还常并发肺结核、肺癌、肺部感染、慢性阻塞性肺疾病等,虽发病率低,但病因复杂,涉及人体呼吸、免疫、循环、血液等诸多系统,死亡率高,临床诊治棘手。临床诊断治疗往往需要呼吸科、风湿科、皮肤科、放射科、病理科多学科协同合作。因此对职业病的防护显得尤为重要,是中医强调“治未病”和“未病先防”的重要体现,因此要尽量做到以下:(1)加强从事职业病工人宣传教育,做好职业病防护,按规定操作流程佩戴防护措施。(2)积极锻炼,增强体质,提高自身免疫力,避免诱发因素。(3)加强矽肺合并 SSc 慢病的长期管理,监测病情,规范化治疗,尽量提高患者生活质量及生存质量,做到既病防变。(4)加强合并症、并发症的监测,尽量个体化,多学科合作,协同治疗。(5)力求减轻患者痛苦和疾病负担,对终末期、晚期患者进行临终关怀。

## 参考文献

- [1] Fernández Álvarez R, Martínez González C, Quero Martínez A, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis [J]. Arch Bronconeumol 2015, 51(2): 86-93. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.07.010.
- [2] 张红香, 张素华. 矽肺患者血清中活性维生素 D 和 CC16 水平及意义[J]. 工业卫生与职业病, 2023, 49(1): 10-13. DOI: 10.13692/j.cnki.gywszyb.2023.01.003.
- [3] Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, et al. New era in systemic sclerosis treatment: Recently approved therapeutics [J]. J Clin Med, 2022, 11(15): 4631. DOI: 10.3390/jcm11154631.
- [4] Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(2): 78-83. DOI: 10.1007/s12016-010-8198-y.
- [5] Jaanaki VM, Ram B, Qureshi MJ, et al. Erasmus syndrome: A case series of rare Co-Occurrence of silicosis and systemic sclerosis [J]. Indian J Occup Environ Med 2022, 26(4): 285-288. DOI: 10.4103/ijoem.ijoem\_362\_21.
- [6] Manav V, Avci EB, Erdem O, et al. Erasmus syndrome: A rare occupational disease [J]. Indian J Dermatol 2022, 67(3): 290-292. DOI: 10.4103/ijd.IJD\_778\_20.
- [7] 国家卫生健康委发布 2021 年全国职业病报告 [J]. 职业卫生与应急救援 2022, 40(4): 416.
- [8] 古贞, 刘波, 曹碧瑶, 等. 2018—2022 年自贡市新发尘肺病流行病学特征分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2024, 35(1): 149-152. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2024.01.035.
- [9] Krefft S, Wolff J, Rose C. Silicosis: An update and guide for clinicians [J]. Clin Chest Med 2020, 41(4): 709-722. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.08.012.
- [10] 林卫佳, 魏艳召, 苏菁, 等. 三种检测技术在矽肺合并肺结核患者诊断中的应用价值 [J]. 工业卫生与职业病, 2023, 49(1): 22-25, 65. DOI: 10.13692/j.cnki.gywszyb.2023.01.006.
- [11] Argula RG, Ward C, Feghali-Bostwick C. Therapeutic challenges and advances in the management of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) [J]. Ther Clin Risk Manag 2019,

- 15:1427-4442. DOI: 10.2147/TCRM.S219024.
- [12] 李莉, 邓丹琪. 硬皮病、皮肤炎与妊娠[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(9): 1093-1096. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201903133.
- [13] Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al. Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: A 20-year experience at the Johns Hopkins scleroderma center and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(4): 191-205. DOI: 10.1097/MD.0b013e31829be125.
- [14] 王晓佳, 姬海燕, 邸益红, 等. 系统性硬皮病流行病学回顾性分析[J]. 中国病案, 2020, 21(8): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2020.08.020.
- [15] 俞建钰, 陈祥芳, 陈明诚, 等. 类风湿尘肺 2 例报告[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(1): 31-33. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4174.2020.01.009.
- [16] Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a national Institute of environmental health sciences expert panel workshop[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(4): 259-271. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.002.
- [17] Lee S, Hayashi H, Kumaga-Takei N, et al. Autoantibodies in silicosis patients: Silica-induced dysregulation of autoimmunity [M]//Autoantibodies and Cytokines. London: IntechOpen, 2017.
- [18] Rocha LF, Luppino Assad AP, et al. Systemic sclerosis and silica exposure: A rare association in a large Brazilian cohort[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(5): 697-702. DOI: 10.1007/s00296-015-3412-0.
- [19] Sari Stürmeli Z, Orucoglu N. Erasmus syndrome: Systemic sclerosis and silicosis co-occurrence[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(6): 1326-1329. DOI: 10.1111/1756-185X.13296.
- [20] Lee S, Hayashi H, Mastuzaki H, et al. Silicosis and autoimmunity[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 78-84. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000350.
- [21] Lomanta JM, Atienza MA, Gonzales JRM, et al. Erasmus syndrome: A case report and literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23:e937061. DOI: 10.12659/AJCR.937061.
- [22] Kim JY, Do SY, Moon YH, et al. Systemic sclerosis due to crystalline silica exposure among jewelry workers in Korea: Two case reports[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2017, 29: 18. DOI: 10.1186/s40557-017-0176-x.
- [23] Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(3): 569-582. DOI: 10.1007/s10067-016-3533-1.
- [24] Azevedo S, Sousa-Neves J, Santos-Faria D, et al. Prevalence and clinical manifestations of erasmus syndrome in systemic sclerosis: A cross-sectional study[J]. *Acta Reumatol Port*, 2020, 45(3): 183-190.
- [25] Huo X, Zeng Z, Lin Y, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with occupational silicosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(1): 277-287. DOI: 10.1007/s10067-023-06706-5.
- [26] Osejo-Betancourt M, Chaparro-Mutiz P. Erasmus syndrome: The association of systemic sclerosis and silicosis[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2022, 93(1): 2223. DOI: 10.4081/monaldi.2022.2223.
- [27] Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic sclerosis [M/OL] NCBI. nlm.nih.gov, 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875.
- [28] 张元元, 薄存香, 张放. 肺泡巨噬细胞在矽肺发病机制中的研究进展[J]. 中国职业医学, 2020, 47(1): 109-113. DOI: 10.11763/j.issn.2095-2619.2020.01.021.
- [29] 王修远, 杨骥. 系统性硬皮病的治疗现状及进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(9): 565-569. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2021.09.015.
- [30] 任亚飞, 蒋亚男, 谢璠, 等. 系统性硬化症相关间质性肺疾病的机制研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(19): 3307-3309. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.19.038.
- [31] Bello S, Rinaldi A, Trabucco S, et al. Erasmus syndrome in a marble worker[J]. *Reumatismo*, 2015, 67(3): 116-122. DOI: 10.4081/reumatismo.2015.826.
- [32] Winklehner A, Berger N, Maurer B, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: The diagnostic accuracy of HRCT image series with high increment and reduced number of slices[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4): 549-552. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200564.
- [33] 刘莹. 吡非尼酮对二氧化硅诱导的矽肺小鼠的干预效果评估[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [34] 李云炫, 吕晓希, 刘畅, 等. 吡非尼酮和尼达尼布抑制慢性肺纤维化小鼠肺泡上皮细胞再生[J]. 药学报, 2020, 55(5): 861-867. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0444.
- [35] Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1): 1061-1069. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9805017.
- [36] Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(6): 1030-1039. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-342OC.
- [37] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. SENSICIS trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(26): 2518-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
- [38] 刘孟国, 李明, 傅雯雯. 系统性硬化症的生物制剂治疗新进展[J]. 医学综述, 2021, 27(9): 1765-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.09.018.
- [39] 曹仁爽, 张伟. 皮痹—肺痹转归认知下系统性硬化症相关弥漫性实质性肺疾病的病理演变与临证探讨[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 3009-3011.
- [40] 孙雪鹏. 单味中药及其提取物治疗矽肺的研究进展[J]. 中医学报, 2018, 46(4): 127-130. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180134.
- [41] 刘忠鑫. 联合用药治疗矽肺的远期疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(26): 34-35. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.26.024.
- [42] 刘慕珍, 唐德环, 王京, 等. 联合用药治疗矽肺的疗效评价[J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14(4): 215-216. DOI: 10.3969/j.issn.1002-221X.2001.04.011.

(下转 508 页)

- [31] Solimando AG ,Desantis V ,Palumbo C ,et al. STAT1 overexpression triggers aplastic anemia: A pilot study unravelling novel pathogenetic insights in bone marrow failure [J]. *Clin Exp Med* ,2023 ,23 ( 6 ) : 2687-2694. DOI: 10. 1007/s10238-023-01017-0.
- [32] Ye M ,Liu G ,Yang Y ,et al. Network pharmacology and experimental verification of the potential mechanism of Er-Xian decoction in aplastic anemia [J]. *Sci Rep* ,2023 ,13 ( 1 ) : 17385. DOI: 10. 1038/s41598-023-44672-9.
- [33] Di Buduo CA ,Currao M ,Pecci A , ,et al. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation [J]. *Haematologica* ,2016 ,101 ( 12 ) : 1479-1488. DOI: 10. 3324/haematol. 2016. 146746.
- [34] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识 ( 2023 年版 ) [J]. *中华血液学杂志* , 2023 ,44 ( 7 ) : 535-542. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0253-2727. 2023. 07. 002.
- [35] Hosokawa K ,Yamazaki H ,Tanabe M ,et al. High-dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag [J]. *Leukemia* ,2021 ,35 ( 3 ) : 906-909. DOI: 10. 1038/s41375-020-0950-6.
- [36] Ise M ,Jizuka H ,Kamoda Y ,et al. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: Results of a retrospective study [J]. *Int J Hematol* ,2020 ,112 ( 6 ) : 787-794. DOI: 10. 1007/s12185-020-02971-1.
- [37] Shimizu Y ,Nishikii H ,Iitsuka T ,et al. Hematopoietic recovery by ASXL1-mutated clones after immune suppressive therapy in a patient with severe aplastic anemia [J]. *Rinsho Ketsueki* ,2023 ,64 ( 1 ) : 49-53. DOI: 10. 11406/rinketsu. 64. 49.
- [38] Dhingra G ,Rajoreya A. A single-centre experience of first-line romiplostim and immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia [J]. *Cureus* , 2023 , 15 ( 4 ) : e37682. DOI: 10. 7759/cureus. 37682.
- [39] Jang JH ,Tomiya Y ,Miyazaki K ,et al. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: A Phase II/III ,multicentre , open-label study [J]. *Br J Haematol* ,2021 ,192 ( 1 ) : 190-199. DOI: 10. 1111/bjh. 17190.
- [40] Fang Q ,Huang F ,Liang J ,et al. Safety of romiplostim and eltrombopag for children with immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system database [J]. *Expert Opin Drug Saf* ,2023 ,22 ( 8 ) : 707-714. DOI: 10. 1080/14740338. 2023. 2182288.
- [41] Nguyen TT ,Palmaro A ,Montastruc F ,et al. Signal for thrombosis with eltrombopag and romiplostim: A disproportionality analysis of spontaneous reports within vigibase [J]. *Drug Saf* ,2015 ,38 ( 12 ) : 1179-1186. DOI: 10. 1007/s40264-015-0337-1.
- [42] Kurita N ,Nishikii H ,Maruyama Y ,et al. Safety of romiplostim administered immediately after cord-blood transplantation: A phase 1 trial [J]. *Ann Hematol* ,2023 ,102 ( 10 ) : 2895-2902. DOI: 10. 1007/s00277-023-05410-3.
- [43] González-López TJ ,Provan D. Sustained remission off-treatment ( SROT ) of TPO-RAs: The burgos ten-step eltrombopag tapering scheme [J]. *Medicina ( Kaunas)* ,2023 ,59 ( 4 ) : 659. DOI: 10. 3390/medicina59040659.
- [44] Gilreath J ,Lo M ,Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists ( TPO-RAs ) : Drug class considerations for pharmacists [J]. *Drugs* ,2021 ,81 ( 11 ) : 1285-1305. DOI: 10. 1007/s40265-021-01553-7.
- [45] Bianchi E ,Rontautoli S ,Tavernari L ,et al. Inhibition of ERK1/2 signaling prevents bone marrow fibrosis by reducing osteopontin plasma levels in a myelofibrosis mouse model [J]. *Leukemia* ,2023 ,37 ( 5 ) : 1068-1079. DOI: 10. 1038/s41375-023-01867-3.
- [46] Gábris F ,Kiss G ,Szirmay B ,et al. Absence of Nkx2-3 induces ectopic lymphatic endothelial differentiation associated with impaired extramedullary stress hematopoiesis in the spleen [J]. *Front Cell Dev Biol* ,2023 ,11: 1170389. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1170389.

( 收稿日期: 2023 - 11 - 17 )

( 上接 503 页 )

- [43] Zhang Y ,Lu W ,Zhang X ,et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting smad and STAT3 signaling pathways [J]. *Pharmacol Res* ,2019 ,147: 104307. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2019. 104307.
- [44] 李雯雯 ,李小玲 ,赵荫环. 系统性硬化症中西医发病机制及治疗进展 [J]. *现代中西医结合杂志* ,2020 ,29 ( 19 ) : 2158-2163. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2020. 19. 027.
- [45] 邹有硕 ,赵洋. 矽肺发病机制及干细胞治疗研究进展 [J]. *中国工业医学杂志* ,2021 ,34 ( 5 ) : 416-419. DOI: 10. 13631/j. cnki. zg-gyxx. 2021. 05. 010.
- [46] 梅凤 ,凌瑞杰 ,尹琴等. 中医药治疗矽肺进展 [J]. *中国工业医学杂志* ,2022 ,35 ( 3 ) : 233-237. DOI: 10. 13631/j. cnki. zggyxx. 2022. 03. 014.
- [47] 蔡金云 ,傅萍. 硬皮病相关皮肤损害治疗的研究进展 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 ( 6 ) : 645-648. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 025.
- [48] 刘俊龙 ,向阳. 系统性硬化症研究现状及治疗进展 [J]. *世界最新医学信息文摘* ,2018 ,18 ( 27 ) : 21-22 ,24. DOI: 10. 19613/j. cnki. 1671-3141. 2018. 27. 009.
- [49] 马海彬 ,黄纪荣 ,张德良. 纤维支气管镜介入治疗矽肺合并肺结核的临床价值 [J]. *中国医疗器械信息* ,2022 ,28 ( 3 ) : 110-112 ,172. DOI: 10. 15971/j. cnki. cmdi. 2022. 03. 044.
- [50] 毛文君. 肺移植治疗终末期尘肺的临床研究 [D]. 南京: 南京医科大学 ,2023.

( 收稿日期: 2023 - 10 - 25 )