

4049/jimmunol.1302313.

[32] Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S, et al. Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation[J]. *J Exper Med*, 2009, 206(3): 525-534. DOI: 10.1084/jem.20081712.

[33] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> enthesal resident T cells[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1069-1076. DOI: 10.1038/nm.2817.

[34] Henderson LA. A161: novel 3-dimensional explant method facilitates the study of lymphocyte populations in the synovium and

reveals large population of resident memory T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66(Suppl 11): S209.

[35] Feng Y, Wang D, Yuan R, et al. CD103 expression is required for destruction of pancreatic islet allografts by CD8(+) T cells[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(7): 877-886.

[36] Wang D, Yuan R, Feng Y, et al. Regulation of CD103 expression by CD8<sup>+</sup>T cells responding to renal allografts[J]. *J Immunol*, 2004, 172(1): 214-221.

(收稿日期:2018-08-23)

(本文编辑:张跃)

• 综述 •

### 系统性硬化病流行病学研究进展

陈娟 雷玲

广西医科大学第一附属医院风湿免疫科, 南宁 530021

通信作者:雷玲, Email:310288515@qq.com

**【摘要】** SSc 是一种弥漫性 CTD,严重影响患者生活质量及工作。本文总结 SSc 发病相关因素,主要是遗传因素和环境因素共同作用,并由于地理位置的不同,其发病率及患病率存在很大的差异,亚洲与巴西、北欧国家大致相当,而低于北美洲。预后方面,心肺系统并发症逐渐代替 SSc 相关肾危象,成为 SSc 死亡主要原因,本文为进一步认识 SSc 流行病学提供新的思路。

**【关键词】** 硬皮病, 系统性; 流行病学因素; 并发症

**基金项目:** 广西壮族自治区自然科学基金(2016GXNSFAA380175)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.04.013

SSc 是一种以皮肤炎性、增厚和纤维化为特征的自身免疫病,除了皮肤受累外,还可使内脏器官受累,常见有肺脏、心脏及胃肠道等,具体发病机制未明。局限型硬皮病(limited cutaneous systemic sclerosis, lSSc)和弥漫型硬皮病(diffuse cutaneous systemic sclerosis, dSSc)为 SSc 主要两种亚型。由于发病率较低,流行病学研究较难开展,目前中国尚未见 SSc 相关流行病学报道。本文主要对已发表的 SSc 发病相关因素及流行病学研究进行回顾总结,以便更好地了解其发病特点及预后,为进一步诊断治疗提供参考。

#### 1 SSc 发病机制及相关因素

1.1 遗传因素在 SSc 发病中的作用:SSc 的病因仍不明确,目前认为是遗传易感个体在环境因素触发下,诱导血管损伤、免疫系统激活,产生自身免疫反应而致病。随着基因检测技术发展,许多与 SSc 易感性相关的基因不断被筛查出,研究发现美国印第安人 SSc 与 HLA 单倍体携带的等位基因 B35、Cw4、DRB1 \* 1602(DR2)、DQA1 \* 0501 和 DQB1 \* 0301(DQ7)有关<sup>[1]</sup>。2013 年 Bossini-Castillo 等<sup>[2]</sup>发现基因位点 TNIP1 是 SSc 发病危险因素,与 SSc 易感性显著相关,并依赖于不同的 HLA-II 类等位基因。IL-2/IL-21 的位点 rs6822844 和 rs907715

变异及 rs2069762Ar6822844T- rs6835457G-rs907715T 等位基因组合也被发现与高加索人 SSc 的遗传性相关<sup>[3]</sup>。2016 年 Lópezisac-Isac 等<sup>[4]</sup>不仅发现 TYK2 V362F 共变异体在 SSc 易感性中的作用,进一步加强了 IL-12 通路与 SSc 发病机制相关。由于这些易感基因存在,家族史被确定为重要的危险因素,有 SSc 家族史的发病风险高于一般人群,单卵双生子在 SSc 发病有关的抗体及细胞表达方面具有较高的一致性;SSc 相关候选基因也参与疾病发病过程。

1.2 环境因素在 SSc 发病中的作用:二氧化硅、有机溶剂、某些化学品、芳香烃、博来霉素等因素被认为与 SSc 有关,从事纺织、裁缝、教师职业的人群发生 SSc 的风险增加。Marie 等<sup>[5]</sup>对 100 例 SSc 患者和 300 例年龄、性别及吸烟习惯匹配的对照者进行病例对照研究,发现 SSc 患者头发中含镉、镉、铅、汞、钼、钡和锌等重金属明显增高;并且男女性别在重金属种类含量存在差异。性别分布的不同,是否与男女性别在 SSc 流行存在显著差异有关,需要进一步证实。环境诱发 SSc 的发展机制还不清楚,可能包括免疫耐受干扰、免疫系统激活与分子机制<sup>[6]</sup>。SSc 的临床表现及预后也可能与环境因素存在联系,大部分 SSc 患者接触溶剂、二氧化硅,职业暴露于二氧

化硅或溶剂,倾向于具有较高的疾病活动评分和心脏功能障碍<sup>[7]</sup>。同样,Borghini 等<sup>[8]</sup>对 88 例 SSc 患者进行病例对照研究,分析苯和小颗粒物(PM10)与 SSc 临床表现的关系,认为苯浓度与 SSc 患者临床表现、皮肤受累程度及肺部受累、恶化程度相关。

## 2 SSc 的发病率与患病率

在世界不同国家或地区都有关于 SSc 的发病率及患病率报道,由于各国研究设计、纳入标准及地理位置的不同,得出的数据也各有不同。目前用于诊断 SSc 的标准从 1980 年 ACR 提出硬皮病分类标准,到 LeRoy-Medsgers 提出早期 SSc 的分类标准,再经过不断更新与完善,2013 年 ACR 和 EULAR 共同提出了最新的硬皮病分类标准,为更准确诊断 SSc 提供基础。表 1 总结了不同国家地区 SSc 的患病率及发病率情况<sup>[9-21]</sup>。SSc 患病率在 21/100 万~600/100 万范围波动,发病率在 8/100 万~56/100 万。

2.1 地区分布差异:我们发现不同地区研究 SSc 患病率及发病率有很大的不同。亚洲的发病率、患病率与巴西、北欧国家大致相当,而低于北美洲。在西欧地区,Piga 等<sup>[18]</sup>在 2016 年基于 4 981 个医疗数据分析,2012 年 SSc 患病率为 348/100 万人口,明显高于北欧国家挪威、波兰及意大利。SSc 在某些地区分布较集中,2017 年 Kanecki 等<sup>[17]</sup>报道了初诊的 SSc 患者更多来自波兰东南部和东部地区,这些地区主要以农业为主,这可能会支持地理环境或其他诱因在基因易感人群中的影响。Meyer 等<sup>[19]</sup>也有类似 SSc 局部区域聚集分布的现象。SSc 在农村与城市之间分布是否存在差异,需要进一步研究证实。

2.2 时间分布:在亚洲,SSc 患病率随时间增长而升高,由 1988 年日本的 21/100 万<sup>[10]</sup>增长至 2013 年韩国的 77.7/100 万<sup>[9]</sup>,而发病率相对稳定,无明显增长。这种增长趋势在美国和北欧国家更加明显,2012 年 Furst 等<sup>[13]</sup>发现 SSc 发病率高于 2003 年底特律<sup>[12]</sup>地区报道的 3 倍。在北欧,2012 年挪威报道的患病率 99/100 万升高至 2014 年瑞典 305/100 万。患病率升高可能跟医生及患者对该病的认识提高有关。

2.3 人群分布:SSc 患病率不仅存在空间分布异质性,也被发现在不同种族中各有不同。例如,在美国底特律地区的研究发现<sup>[12]</sup>,黑人诊断年龄比白人早 7 年,dSSc 在他们中更多见;黑人女性发病年龄高峰在 45~54 岁,而白人女性则在 65~74 岁;与白人(224.7/100 万)比,黑人的患病率(315.1/100 万)更高。2017 年 Morgan 等<sup>[25]</sup>对非裔美国硬皮病患者临床数据库基因组(GRASP)研究的临床特点和血清学特征分析,1 009 例 SSc 患者中 57%为 dSSc,平均发病年龄为 39.1 岁,比欧洲抗风湿硬皮病试验和研究(EUSTAR)<sup>[26]</sup>报告的 SSc 患者年龄小。硬皮病肾危象的患病率为 7%,是 EUSTAR 报告的 2.1%的 3.5 倍。表 2<sup>[25-26]</sup>总结了 GRASP 中心和 EUSTAR 研究中心(该中心 SSc 患者主要为高加索人)研究相关的指标进行比较。

在年龄方面,SSc 发病年龄主要集中在 45~60 岁,极少发生在 <15 岁的人群,女性发病早于男性,ISSc 患者患病年龄晚于 dSSc 患者。性别方面,女性发病率及患病率高于男性,男女比例在 1:4 到 1:29 不等。激素状态、表观遗传差异和生活方式被认为是女性在 SSc 中占优势的原因,X 和 Y 染色体上疾病编码基因存在差异,免疫相关基因大部分位于 X 染色体上,表明女性对 SSc 有更高敏感性的可能性。2017 年 GRASP 研究

表 1 不同国家地区 SSc 的患病率及发病率情况

作者	地区	研究时间	发病率(/100 万)	患病率(/100 万)	女:男	诊断标准
Kang 等 <sup>[9]</sup>	韩国	2008—2013 年	8.0	77.7	3.9:1	1980 ACR
Kuo 等 <sup>[10]</sup>	中国台湾	2002—2007 年	10.9	56.3	3.6:1	-
Tamaki 等 <sup>[11]</sup>	日本东京	1988 年	-	21~53	14:1	1980 ARA
Mayes 等 <sup>[12]</sup>	美国底特律	1989—1991 年	21	276	4.6:1	1980 ACR, CREST 综合征
Furst 等 <sup>[13]</sup>	美国	2003—2008 年	56	135~184	6:1	-
Barnab 等 <sup>[14]</sup>	加拿大阿尔伯塔省	1994—2007 年	-	580(女),100(男)	6.3:1	-
Andréasson 等 <sup>[15]</sup>	瑞典南部	2013 年	14(19) <sup>a</sup>	235(305) <sup>a</sup>	6:1	1980 ARA 2012 ACR-EULAR
Hoffmann-Vold 等 <sup>[16]</sup>	挪威东南部	1999—2009 年	-	99	3.8:1	1980 ACR, LeRoy-Medsgers
Kanecki 等 <sup>[17]</sup>	波兰	2008—2012 年	19	94	(4.6~6.2):1	-
Piga 等 <sup>[18]</sup>	西欧地区	2001—2012 年	-	348	5.4:1	-
Meyer 等 <sup>[19]</sup>	法国(阿尔萨斯)	2008—2011 年	-	228.4	5.25	1980 ACR LeRoy-Medsgers
Monaco 等 <sup>[20]</sup>	意大利北部	1999—2007 年	32(43) <sup>a</sup>	254(341) <sup>a</sup>	9.7:1	1980 ACR LeRoy-Medsgers
Horimoto 等 <sup>[21]</sup>	巴西(马托格罗索州)	2014 年	11.9	105.6	28.6:1	2013 ACR-EULAR, LeRoy-Medsgers

注:1980 ACR/ARA<sup>[22]</sup>:ACR 硬皮病分类标准;LeRoy-Medsgers<sup>[23]</sup>标准:早期 SScs 的分类标准;2013 年 ACR-Eular<sup>[24]</sup>:2013 ACR-EULAR 合作倡议的 SScs 分类标准;2012 ACR-EULAR:ACR-EULAR 硬皮病分类标准;CREST 综合征:钙质沉积、雷诺现象、食管运动功能障碍、指端硬化、毛细血管扩张;“-”:表示无此数据;<sup>a</sup>分别用 1980 ARA 标准与 2012 年 ACR-EULAR 标准所得发病率与患病率

表 2 非裔美国人和高加索人相关指标比较(%)

项目	弥漫型 SSc	肾危象	抗着丝粒抗体	抗-U1RNP 抗体	抗 RNA 聚合酶 III	Scl-70 抗体
非裔美国人 <sup>[25]</sup>	57	7	8	18	13	30
高加索人 <sup>[26]</sup>	37	2.1	32.3	7.7	2.4	36.8

注:抗-U1 RNP 抗体:抗 U1 小核糖核蛋白抗体;Scl-70 抗体:拓扑异构酶 I 抗体

中心报道,女性病程比男性长;ISSc 和 dSSc 中女性明显高于男性,比例分别为 7:1 和 4:1;抗体方面,男性在拓扑异构酶抗体 Scl-70 阳性率高于女性,而在抗着丝粒抗体阳性率低于女性;肾脏受累在男性中更易见<sup>[25]</sup>。

### 3 生存率和病死率

SSc 常累及多个内脏系统,往往预后较差,病死率高。20 世纪 80 年代早期血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)问世后,SSc 肾危象得到了积极的治疗,病死率也明显下降。2014 年,意大利的研究报道 SSc 患者肾脏受累减少,累计 10 年生存率明显上升,由原来 69.2% 上升至 80.7%<sup>[27]</sup>。10 年生存率明显提高,从 1935—1974 年的 54% 升高至 1976—1999 和 1999 年以后及最新系列研究的 74% 及 83.5%。2018 年 Sullivan 等<sup>[28]</sup>发表的研究说明自体骨髓干细胞移植组在接受治疗后 54 个月内无不良事件发生的生存率(79%)高于环磷酰胺组(50%)。这意味着自体骨髓干细胞移植在治疗及减少 SSc 并发症,改善生存时间方面可能会比传统的治疗效果更好。

虽然 SSc 相关肾危象发生率下降,患者预期寿命得到改善,但心肺疾病对 SSc 患者的危害日益凸显,特别是肺动脉高压(PAH),是严重影响 SSc 预后的高危因素,成为 SSc 死亡主要原因。早期诊断为 PAH 的 SSc 患者在短期内更易出现疾病恶化,特别是男性、用力肺活量(FVC)预测值与一氧化碳肺扩散量(DLco)比值较高者及肺功能差的患者<sup>[29]</sup>。Elhai 等<sup>[30]</sup>对 2 719 例 SSc 患者的死亡原因进行分析,31% 患者死于心脏疾病,死于呼吸系统疾病占 18%;在随访中,随着时间的推移 SSc 病死率增加,主要还是归因于心肺系统疾病。

也有些人关注到了 SSc 早期并发症发生导致早期病死率高的情况。Hao 等<sup>[31]</sup>进行的大型 SSc 早期病死率的队列研究,发病 1 年内的患者 3、5、8 年生存率分别为 85.2%、78.0% 和 70.8%,比发病在 4 年内的患者生存时间短。这提示 SSc 有很大的早期死亡负担,许多并发症在早期就发生,导致低估了流行人群中 SSc 的真实负担,特别是在男性和 dSSc。

在 SSc 的早期,合并肺纤维化的患者常常为 dSSc,出现指尖溃疡临床表现。而发病年龄(年龄 $\geq$ 45~59 岁,发病年龄 $\geq$ 60 岁)、男性、dSSc、PAH、肺纤维化和 DLco $<$ 60%,这些因素往往会增加患者死亡风险,出现上述 3 个死亡危险因素的患者,3 年和 6 年的病死率分别为 14% 和 24%;出现 3 个以上危险因素者死亡风险显著升高<sup>[32]</sup>。

在过去几十年,关于 SSc 发病相关基因及环境因素不断被研究发现,但是其诱发发病的机制仍然未明,需进一步研究明确。由于 SSc 发病率低,临床表现多样性,难以对其流行病学进行研究。全球报道 SSc 流行病学的研究方法有很大的

不同,难以比较,未来需要建立统一的 SSc 分类诊断标准模型,以更好研究其流行特征。总体上,SSc 患病率在 21/100 万~600/100 万范围波动,发病率在 8/00 万~56/100 万内,女性更多见,分布存在空间异质性。由于各国卫生医疗系统不同,在中国还没有关于 SSc 流行病学研究,期待有进一步研究。

随着医疗水平的提高,虽然生存率得到改善,SSc 相关肾危象明显下降,但是心肺疾病却成为 SSc 死亡主要原因,进一步研发治疗 SSc 相关并发症的药物,以改善预后是很必要的。有研究表明自体骨髓干细胞移植治疗在严重 SSc 患者中获益较大<sup>[28]</sup>,这可能是我们未来研究的方向,以不断改善 SSc 的预后,延长预期寿命。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma Association with an Amerindian HLA haplotype[J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(8): 1362-1370.
- [2] Bossini-Castillo L, Martin JE, Broen J, et al. Confirmation of TNIP1 but not RHOB and PSORS1C1 as systemic sclerosis risk factors in a large independent replication study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 602-607. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201888.
- [3] Diaz-Gallo LM, Simeon CP, Broen JC, et al. Implication of IL-2/IL-21 region in systemic sclerosis genetic susceptibility [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(7): 1233-1238. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202357.
- [4] López-Isac E, Campillo-Davo D, Bossini-Castillo L, et al. Influence of TYK2 in systemic sclerosis susceptibility: a new locus in the IL-12 pathway [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(8): 1521-1526. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208154.
- [5] Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(3): 223-230. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.004.
- [6] Martinis MD, Ciccarelli F, Sirufo MM. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(4): 465-478. DOI: 10.1586/1744666-X.2016.1125782.
- [7] Decker ED, Vanthuyne M, Blockmans D, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(7): 1977-1982. DOI: 10.1007/s10067-018-4045-y.
- [8] Borghini A, Poscia A, Bosello S, et al. Environmental pollution

- by benzene and PM10 and clinical manifestations of systemic sclerosis: a correlation study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(11): 1297. DOI: 10.3390/ijerph14111297.
- [9] Kang GW, Jung KH, Lee YS, et al. Incidence, Prevalence, Mortality and Causes of Death in Systemic Sclerosis in Korea: a Nationwide Population-Based Study[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 178(1): e37-e39. DOI: 10.1111/bjd.15838.
- [10] Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan[J]. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40(5): 373-378. DOI: 10.3109/0309742.2011.553736.
- [11] Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo [J]. *Arch Dermatol Res*, 1991, 283(6): 366-371.
- [12] Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8): 2246-2255.
- [13] Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(4): 784-786. DOI: 10.3899/jrheum.111106.
- [14] Barnabe C, Joseph L, Belisle P, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis in the First Nations population of Alberta, Canada[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(1): 138-143. DOI: 10.1002/acr.20656.
- [15] Andréasson K, Saxne T, Bergknot C, et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(10): 1788-1792. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203618.
- [16] Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, et al. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway[J]. *Rheumatol (Oxford)*, 2012, 51(9): 1600-1605. DOI: 10.1093/rheumatology/kes076.
- [17] Kanecki K, Goryński P, Tarka P, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis (SSc) in Poland-differences between rural and urban regions[J]. *Ann Environ Med: AAEM*, 2017, 24(2): 240-244. DOI: 10.5604/12321966.1233570.
- [18] Piga M, Casula L, Sanna S, et al. Population-based analysis of hospitalizations for patients with systemic sclerosis in a West-European region over the period 2001-2012[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(1): 73-81. DOI: 10.1007/s00296-015-3330-1.
- [19] Meyer A, Chiffot H, Chatelus E, et al. Brief report: spatial heterogeneity of systemic sclerosis in France: high prevalence in the northeast region[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(7): 1731-1737. DOI: 10.1002/art.39613.
- [20] Monaco AL, Bruschi M, Corte RL, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(2 Suppl 65): S10-S14.
- [21] Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2016, 57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.05.008>.
- [22] Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(5): 581-590.
- [23] LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(7): 1573-1576.
- [24] Hoogen Fvd, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(11): 2737-2747. DOI: 10.1002/art.38098.
- [25] Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e8980. DOI: 10.1097/MD.0000000000008980.
- [26] Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Group database[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1355-1360. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.
- [27] Ferri C, Sebastiani M, Monaco AL, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(10): 1026-1034. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.029.
- [28] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 35-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1703327.
- [29] Mihai C, Antic M, Dobrota R, et al. Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: longitudinal data from the DETECT cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 128-132. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211480.
- [30] Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1897-1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
- [31] Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(5): 1067-1077. DOI: 10.1002/art.40027.
- [32] Panopoulos S, Bourmia VK, Konstantonis G, et al. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(8): 816-820. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.02.008.

(收稿日期:2018-08-29)

(本文编辑:王艳军)