

# 风湿病相关生物学标志物:如何帮助诊断和评估疾病活动性?

Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity?

来源:BMJ 2015; 351:h5079 doi: 10.1136/bmj.h5079

## 摘要

血清学和蛋白组学能够帮助临床医师早期诊断风湿性疾病和更准确地评估疾病活动性。这些生物学标志物已经被纳入近期修订的多种疾病分类标准,以帮助早期诊断和早期治疗。此外,生物学标志物还能够帮助更准确的疾病分类和更集中监测某种疾病的临床表现,如肺部和肾脏疾病的监测。这些生物学标志物使得评估疾病活动性和治疗反应更可靠。同时,多个新的血清和蛋白生物标志物已经在日常临床工作中应用,如类风湿关节炎中的蛋白标志物和多肌炎和皮肌炎中的肌炎抗体。这篇综述主要集中在目前商业可以获得的包括类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化症(SSc)、多肌炎(PM)和皮肌炎(DM)和中轴脊柱炎(包括强直性脊柱炎)的抗体和蛋白生物学标志物。这篇文章将讨论这些生物学标志物将如何帮助临床工作中早期诊断和更准确的分类和评价疾病活动性。风湿性疾病中现有的和将来的生物学标志物的最终目的是帮助早期检测疾病和它们的临床表现,提供有效的监测和制定每个患者所需要的治疗方案和预后。

## 前言

国际健康组织对生物学标志物的定义:一种客观检测的、并可反映正常生理过程、病理过程或对治疗干预的药理反应的指标。生物学标志物被越来越多的用于早期检测疾病、预测疾病过程和对治疗的反应<sup>1</sup>。

血清和蛋白标准物已经被用于多种风湿性疾病的分类标准<sup>2-4</sup>。此外,它们被越来越多的用于疾病亚分类和评估疾病活动性。这些进步促进了早诊断,以帮助更及时的开始治疗和更好的预后。因此,更准确的分类和评估疾病活动性能够更

集中的监测和评估风湿性疾病。近些年市售血清和蛋白标志物的数量已大量增加,有助于临床常规诊疗。本综述集中分析几种市售的风湿性疾病生物学标志物,并且讨论它们如何帮助临幊上诊断和评估疾病活动性。

## 来源和选择标准

本文所参考的文献来源于2000年1月到2015年1月发表在PubMed和数据库上的文章。检索词包括rheumatic diseases(如rheumatoid arthritis)、biomarkers、classification criteria、disease activity和antibodies。本文回顾了所有的临床试验、荟萃分析、前瞻性和回顾性病例报道和临床登记研究。本文优先讨论用于早期诊断和更好监测疾病活动性的生物学标志物。本文关注的是美国市售血清和蛋白标志物。

## 类风湿关节炎(RA)

证据显示早期诊断并及时应用改善疾病抗风湿药(DMARDs)能够改善RA的疾病进程<sup>5-7</sup>。因此,如何确定能够帮助诊断和监测疾病的最佳的标志物成为了一大挑战。已经在临床中应用的主要实验室标志物包括自身抗体、急时相反应物、骨和软骨标志物和各种细胞因子。

2010年美国风湿病学(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)推荐了RA新的分类标准,该标准比1987年的标准能更好地作出早期诊断,1987年的标准适合慢性侵蚀性疾病<sup>2</sup>。2010年分类标准包含

Chandra Mohan<sup>1</sup>,  
Shervin Assassi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of  
Biomedical  
Engineering,  
University of  
Houston, Houston,  
TX 77204, USA

<sup>2</sup>Division of  
Rheumatology,  
University of Texas  
Health Science  
Center at Houston,  
Houston

Correspondence to:  
S Assassi  
shervin.assassi  
@uth.tmc.edu

杨春花 译  
王一雯 校  
黄烽 校  
解放军总医院  
风湿科

了受累关节的数目和部位(分值0~5分)、病程(0~1)、血清自身抗体(0~3)和急时相反应物升高(0~1),见图1。



图1 2010年ACR/EULAR类风湿关节炎分类标准

ACR:美国风湿病学,EULAR:欧洲抗风湿病联盟。RF:类风湿因子,ESR:红细胞沉降率,CRP:C反应蛋白,抗-CCP抗体:抗环瓜氨酸多肽抗体

### 自身抗体

至少已经有两个广谱的抗体包括类风湿因子和抗瓜氨酸抗原的抗体[如抗环瓜氨酸多肽(CCp)抗体]已经用于类风湿关节炎的临床管理中。

#### 类风湿因子

类风湿因子(RF)是直接抗IgG同种型的抗体。类风湿关节炎(RA)患者中有70%~80%可以检测到RF,但是没有特异性。RF在其他系统性疾病如干燥综合征(SS)和系统感染中也可见,大约10%的健康人群也可以检测到RF。

RF除了有助于诊断RA,还有助于帮助判断RA的预后。荟萃分析高质量的研究发现,RF对于诊断RA的敏感度和特异度分别是69%和85%<sup>8</sup>。多个研究已经发现高滴度的RF与较严重的疾病相关,后者以疾病进展、类风湿结节以及多种关节外表现为突出特点<sup>6,7</sup>。最后,RF还能反应治疗效果<sup>9,10</sup>。

#### 抗CCP抗体

抗CCP抗体是一种广泛与瓜氨酸肽和蛋白反应的自身抗体,包括抗核周因子(APF)、角蛋白、Sa抗原、纤维蛋白、纤维蛋白原、 $\alpha$ -烯醇酶、真核转录起始因子4G1、波形蛋白、胶原和合成CCPs。

在这些自身抗体中,抗-CCP抗体对RA的特异性最高,分别是67%的敏感度[95%可信区间(CI)62%~72%]和95%的特异度(95%CI 94%~97%)<sup>8</sup>。抗-CCP抗体被认为是对RA早期RF阴性的患者的一种重要补充<sup>11,12</sup>。其他研究发现联合RF和抗-CCP能够显著提高诊断RA的敏感性和特异

性<sup>13</sup>。85篇文献的荟萃分析结果显示抗-CCP抗体阳性和RF阳性能够达到几乎100%的阳性预测值(PPV),显著优于任何一种独立的PPV。这种双重阳性也提示更严重的疾病进程<sup>14</sup>。

抗-CCP抗体可以早于临床症状出现之前10~14年<sup>15,16</sup>。有趣的是,一项937例RA患者的多变量回归模型分析结果显示,只有抗-CCP抗体是缺血性心脏病的独立相关因素<sup>17</sup>。

最后,关于抗-CCP抗体是否能够监测治疗的反应尚存在争议。一些研究报道抗-CCP抗体滴度在治疗后相应下降,然而其他一些研究没有观察到这种结果<sup>7</sup>。

### 急时相反应物

两个急时相反应物,红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)已经广泛用于RA。这些急时相反应物的升高与疾病病情如关节侵蚀、健康评定问卷残疾指数(HAQ-DI)、放射线进展和功能结果相关<sup>18-20</sup>。因此在评估疾病活动性积分如DAS28中包含了这些急时相反应物<sup>21,22</sup>。这些急时相反应物中的任何一项升高均在现有的RA诊断分类标准中贡献1分(图1)。

然而,这些标志物的敏感性和特异性要比自身抗体低。2014年发表的一篇涉及9 000多名RA患者的研究显示:46%的高疾病活动性的RA患者没有急时相反应物升高,然而至少有一项急时相反应物在33%的低疾病活动性患者中升高<sup>23</sup>。RA患者中CRP升高可能提示心血管疾病风险增加<sup>24</sup>。最后,很重要的一点是机体任何的炎症或感染都可能导致CRP和ESR升高。

### 骨和软骨转换标志物

尽管由滑膜、软骨和骨衍生出来的标志物对RA的诊断价值有限,但是它们可能对预测疾病进展和监测治疗反应方面有帮助<sup>25</sup>。

#### 滑膜标志物

基质金属蛋白酶3(MMP-3)已经成为一个有前景的生物学标志物,因为其浓度在活动性疾病的关节中升高,血清MMP-3浓度能够预测早期RA的关节破坏,治疗后血清MMP-3浓度下降,监测MMP-3血清浓度有助于反应治疗效果<sup>25</sup>。近期一项多变量分析了118例RA患者基线期抗-CCP抗体和MMP-3,发现二者是很强的独立预测8年后疾病放

射线进展因素<sup>26</sup>。

#### 软骨标志物

已有证据提示Ⅱ型胶原交联羧基端肽(CTX-II)和软骨寡聚基质蛋白(COMP)有希望成为RA的潜在生物学标志物。它们在活动性疾病中升高,能够预测关节破坏,对监测治疗反应有帮助<sup>25,27</sup>。尿N-端肽I型胶原交联肽(uNTX)在RA中的价值也提高(特别在女性患者),与功能分级有关<sup>28,29</sup>,甲氨蝶呤(MTX)治疗后其水平下降<sup>30</sup>。

#### 骨衍生标志物

骨衍生标志物中,I型胶原交联羧基端肽(CTX-I,一种骨分解代谢的标志物)、骨保护素(OPG)/核因子-κB受体活化因子配体(RANKL)值得特别关注。一项超过10年的跟踪238名RA患者不同标志物的长期研究发现:基线期CTX-I是最准确判断疾病进展和放射线损害的预测指标<sup>31</sup>。TNF抑制剂治疗后,CTX-I也能跟踪治疗效果<sup>25</sup>。

OPG-RANKL-RANKL配体信号途径在成骨细胞形成骨质以及破骨细胞溶解骨质之间维持最后的平衡。早期未经治疗的RA,基线RANKL与OPG之比能够独立于其他预测因素之外预测长期的骨损害(Spearman's rho=-0.38; P=0.001 和 R<sup>2</sup>=19~21, P<0.001)<sup>32-34</sup>。最近一项关于早期未治疗RA患者的多种生物学标志物研究结果:基线RANKL与OPG之比、CTX-I和CTX-II被发现是最强的独立预测超过11年的疾病损伤进展因素。当将RANKL与OPG之比、CTX-I或CTX-II都包括在模型中,就成为预测每年放射线进展最强的预测模型<sup>34</sup>。就像已知的CTX-I,血清RANKL水平可帮助追踪TNF抑制剂的疗效<sup>35</sup>。

最后,应用一种重组人的抗RANKL抗体denosumab(地诺塞麦)抑制破骨细胞,可降低侵蚀和关节外骨丢失而不影响滑膜炎症<sup>32</sup>。

#### 细胞因子

在所有的RA的生物学标志物中,细胞因子是发展最迅速的领域。超过40种细胞因子被检测出来用于RA的诊断和预后判断,包括炎性细胞因子、趋化因子和不同的生长因子<sup>7,36</sup>。研究小组利用广谱的多基因筛查(使用固相检测在同一个孔中同时检测多种蛋白),并鉴定出大约20个细胞因子及其介质在RA中表达升高<sup>37-40</sup>。

这些研究衍生出了可用于监测RA疾病活动性的新型市售蛋白生物学标志物试剂盒[包括血管细胞黏附因子1(VCAM-1)、表皮生长因子A(VEGF-A)、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)受体1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、瘦蛋白、抵抗素、血清淀粉酶A(SAA)和CRP]。这种试剂盒包含了各种细胞因子、趋化因子、黏附分子、脂肪因子和滑膜或骨骼标志物,并且显示可用于跟踪RA的疾病活动性<sup>41-43</sup>。

很明显这些新的试剂盒进一步验证了上面所描述的生物学标志物的可靠性。更重要的是,随着全世界对于其他细胞因子和血清蛋白的持续研究,这些试剂盒所检测的成分组合将有快速发展。

最后,正在进行的基因组学、蛋白组学和代谢组学将提供更多的生物学标志物候选因子,来形成系统验证<sup>44</sup>。随着以上进一步发展,诊断RA的实验室标准(图1)、跟踪疾病活动性,以及对治疗的反应将有望在未来的几年发展起来。

#### 合成指数和生物学标志物

图1显示,ACR-EULAR的RA分类标准包括临床评估参数和实验室标志物,如自身抗体和急时相反应物。同样的,多个合成指数已经被报道用于每一次临床随访的疾病状况的日常评估。

DAS28是一个常用的评估疾病活动性指数包含了28个关节的肿胀和压痛数、急时相反应物(ESR或CRP)、患者的“整体疾病评估”<sup>45</sup>。

另外一个临床指数是“ACR积分”,用于评估症状改善<sup>46</sup>。不同的改善分别参照ACR20、ACR50、ACR70等等。该积分在临床试验中常用于评估治疗疗效,在研究者进行的不同的临床试验中代表了一种“通用标准”。

如同其他参数一样,ACR积分也同样纳入了急时相反应物的变化。目前,急时相反应物和自身抗体是唯一被用于RA诊断或监测的实验室评估标志物。然而,随着更多有效的生物学标志物的出现,纳入新的实验室评估生物学标志物,且具有更好临床价值的复合指数,将有希望为临床提供更好的参考。

#### 系统性红斑狼疮(SLE)

SLE目前的诊断是根据ACR列出的11条标准中至少满足4条<sup>47,48</sup>。为了尝试增加这些标准的临床相关性,系统性红斑狼疮合作组(SLICC)在2012

年修订了分类标准(图2)<sup>3</sup>。

与ACR分类系统相比,SLICC分类系统误诊率较小且敏感性更高<sup>3</sup>。两个系统应用同样的原始标准,但是他们的权重不同。有关SLICC系统重要的不同包括:

- 血液系统异常贡献多达3分
- 抗-DNA、抗-Sm、抗磷脂抗体和补体水平下降可以作为独立的标准
- 至少需要一个临床标准和实验室标准
- 肾活检确诊狼疮肾炎和抗核抗体(ANA)阳性或抗-DNA试验足以诊断SLE
- 将光敏感作为一个独立的诊断标准有时可能改变分类结果。

相对非特异性的SLE的症状,加上要符合4条ACR或SLICC标准,常常导致SLE的诊断延迟<sup>49</sup>。因此,在这个领域需要更好的诊断和预后标志物。现将目前临床正在应用的和未来即将被用的生物学标志物总结如下。

### 自身抗体

#### SLE发展的时间过程

自身抗体可以是SLE的早期临床表现和出现的第一个诊断线索。这种认识来源于3个详细记录自身抗体随时间变化的特异性演变过程的纵向研究<sup>50-52</sup>。在首次诊断SLE的130例患者中,自身抗

体在ANA谱中有序演变,抗磷脂抗体、抗干燥综合征相关抗原A(SSA/Ro)抗体(也称为抗Ro抗体)和抗干燥综合征相关抗原B(SSB/La)抗体(也称抗La抗体)出现较早(在诊断前3年就出现),然而抗双链DNA(dsDNA)抗体在诊断2年前出现。抗-Sm和抗-U1核糖核蛋白体(RNP)抗体最后出现,大约在诊断前1年出现<sup>50</sup>。

另一个北欧的研究发现,自身抗体的抗核抗原出现在症状发作前的平均5.6年和诊断SLE前的8.7年<sup>51</sup>。抗-SSA/Ro抗体似乎出现较早,在诊断出现前平均6.6年出现。

第三个研究发现,抗心磷脂抗体在诊断SLE的平均3年前出现<sup>52</sup>。因此,患者尽管没有达到SLE的诊断标准,但是存在任何这些自身抗体(特别是出现比ANA更有特异性的抗体)有可能是SLE的前兆,这部分患者要密切随访其是否发展成SLE。

#### ANA

ANA试验包括检测其是否存在以及滴度,是一个广谱筛查试验,很多不同的自身抗体类型可以导致ANA阳性。ANA试验诊断SLE和狼疮肾炎的敏感度超过98%<sup>53,54</sup>。然而,该抗体缺乏特异性,因为其他的自身免疫性疾病、甲状腺疾病、肝病、癌症、慢性感染和老年人也可以出现ANA阳性<sup>53,54</sup>。

#### 不同ANAs的特异性

在ANA谱中,抗-dsDNA抗体对于SLE更有特



图2 比较1997年ACR的SLE分类标准和2012年SLICC的SLE分类标准。SLE:系统性红斑狼疮,SLICC:系统性红斑狼疮合作组,ACR:美国风湿病学

异性<sup>53</sup>。尽管酶联免疫吸附试验(ELISAs)常用于检测抗体,但是与绿蝇短膜虫法的金标准免疫荧光试验比较,其特异性差,敏感性更高。在158例ANA阳性的患者中,抗-dsDNA ELISA方法在诊断SLE的敏感度和特异度分别是79%和73%,而绿蝇短膜虫法的敏感度和特异度分别是41%和99%<sup>55</sup>。

#### 与疾病活动的相关性

抗体滴度随疾病的活动性和疾病发作而变化,并且与狼疮肾炎有关<sup>56-59</sup>。最近一项研究发现,抗-dsDNA抗体水平升高早在诊断增殖性狼疮肾炎4年前就出现,并且以每年1 IU/ml的水平升高<sup>60</sup>。类似的,监测抗-dsDNA抗体水平有助于指导早期积极治疗,并阻止疾病复发<sup>61-63</sup>。近期的应用美罗华清除B细胞或阻止B细胞激活因子(BAFF)途径的临床试验证实了抗-dsDNA在预测和监测治疗反应中的作用<sup>64-67</sup>。

#### 抗-Sm和抗-U1RNP

抗-Sm对诊断SLE也有帮助(图1)。因为未在其他风湿病中被检测出,因此它比抗-dsDNA抗体的特异性更高,但是它的敏感性更差,仅仅在20%~30%的患者中存在。

抗-U1 RNP与混合性结缔组织病强烈相关,提示其他结缔组织病如炎性肌炎或系统性硬化症的存在。抗-U1 RNP在混合性结缔组织病中的特异性介于85%~99%<sup>68</sup>。不像抗-DNA抗体,很少有关于应用抗-Sm和抗-U1 RNP抗体的滴度来监测疾病活动性或治疗反应的证据。

#### 抗-SSA

另外一个在SLE中有临床意义的ANA是抗-SSA/Ro,尽管该抗体与干燥综合征高度相关,并与口干和眼干症状有关,它也同时在30%的SLE患者和70%~90%的亚急性皮肤型狼疮中存在。此外,也见于新生儿狼疮和先天性心脏传导阻滞的患儿的母亲体内<sup>53</sup>。

在成人,抗-SSA抗体与光敏感、皮肤血管炎(可触及紫癜)、血液系统异常(贫血、血小板减少和白细胞减少)有关。这些抗体的水平似乎与疾病波动有关,但需要更多的工作来证明。有趣的是,这些抗体是属于最早出现的一类,可以早到诊断SLE6年前就出现,甚至早于抗-DNA抗体出现之前<sup>50,51</sup>。

#### 抗-SSB/La

大约有10%的SLE、30%亚急性皮肤型红斑狼疮和90%的新生儿狼疮伴有先天性心脏传导阻滞患者

出现抗-SSB/La[干燥综合征B型抗原,也称为La(Lupus)抗体]。SLE患者中抗-SSB抗体阳性的患者有可能与不太严重的肾脏和神经系统表现有关<sup>69</sup>。类似于抗-SSA,抗-SSB抗体与干燥综合征强烈相关。

#### 抗-磷脂抗体

抗-磷脂抗体(包括抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物)在大约三分之一的SLE患者中存在。当然,三分之一继续发展成网状青斑、皮肤溃疡和抗磷脂综合征的临床表现,后者包括静脉血栓、动脉血栓、反复流产、血小板减少和溶血性贫血<sup>70</sup>。这些抗体还与SLE的脑血管和神经精神局灶损伤有关。纵向研究发现,在诊断SLE之前7.6年就可以出现这些抗体。

#### 其他抗体

其他的多个自身抗体也被描述与SLE的不同临床表现有关<sup>53</sup>。特别有意思的是,抗组蛋白抗体与药物诱导性狼疮高度相关(敏感度达到96%~100%),抗核糖体P抗体与神经精神狼疮有关,抗-C1q抗体与狼疮肾炎有关。

在诊断SLE之前的数年,自身抗体的水平就可以升高。这部分不能满足分类标准,因此不能被确诊SLE,但又是自身抗体阳性的患者,被分类为“不完全型SLE”<sup>71</sup>。近期报道有14%~21%的不完全型SLE在2~6年期间转化到SLE<sup>72,73</sup>。尽管这部分患者被保守的给予硫酸羟氯喹和小剂量激素治疗,尚没有数据提示何种药物能够阻止其进展到SLE。

#### 补体下降

因为自身抗体在SLE和狼疮肾炎中发挥主要作用,所以不难理解补体蛋白在疾病过程中被消耗。多个早期研究显示补体C3和C4水平下降与SLE的病情加重有关,包括肾脏疾病复发<sup>74-76</sup>。最近的一项长期研究发现,基线期补体C3或C4水平下降可以提前2个月或1年预测疾病复发<sup>67,77</sup>。最后,近期的应用美罗华清除B细胞和阻止BAFF途径的临床试验证实补体下降可预测和监测治疗反应<sup>64-67</sup>。

#### CRP和ESR

尽管SLE中CRP常常升高,这些升高与疾病活动性或复发不一致。相反,它们升高似乎反应活动性感染、浆膜炎、心血管危险或基因编码CRP的某种多态性<sup>78-83</sup>。

另一个传统炎症的标志物ESR也可作为一个潜在的SLE生物学标志物。一项长期研究发现,

SLE 患者中 ESR 升高与疾病活动性或损害相关<sup>84</sup>, 并且独立于是否存在抗-dsDNA 抗体。随后, 一项纳入 71 例狼疮肾炎患者的研究, 每隔 2 个月检测患者的 ESR, 并分析了共 1 000 次连续测量的 ESR 结果后发现: ESR 是一个独立预测 2 个月后肾疾病复发的因素, 同时也是肾病复发的一个标志物<sup>77</sup>。类似的结果也出现在 2013 年发表的一项研究中: ESR 升高与 SLE 疾病活动指数(SELENA-SLEDAI)、患者整体疾病评估、肾脏疾病、关节疾病、皮疹、乏力、血尿和蛋白尿有关, 尽管并不能预测未来的疾病进程<sup>85</sup>。

鉴于这些有希望的结果, ESR 值得被继续研究和评估。

### 干扰素信号

在 RNA 水平, 已经检测了 SLE 外周血中的多基因表达水平。有趣的是, 在这些研究中重复出现的这些过度表达的 RNA 分子主要属于 I 型干扰素途径<sup>86</sup>。在 DNA 水平, 多个 SLE 的易感基因也涉及到这条信号途径, 包括 IRF5、IRF7、IFIH1、STAT4 和 TYK2。同样地, 在蛋白水平, 与这些细胞因子相关的多个分子在 SLE 中升高, 并常常与疾病活动性相关; 这些包括 Siglec-1、galectin-3 结合蛋白和干扰素驱动的趋化因子<sup>87-90</sup>。

进一步的研究需要证实, 到底是干扰素基因识别标志, 还是相关的血清蛋白, 可作为临床中监测 SLE 疾病活动性或对治疗的反应的生物学标志物。

### 新的生物学标志物

最近的多项研究提出了多种可作为 SLE 或者 SLE 相关临床表现的潜在生物学标志物的特异性血清蛋白。这些包括  $\beta$ 2 微球蛋白的循环水平、syndecan-1、BAFF、脂肪酸结合蛋白 4、纤维胶凝蛋白、高速泳动族蛋白 B1、人类嗜中性粒细胞肽 1-3、胰岛素样生长因子 1、IL-6、IL-23、乳脂肪球的表皮生长因子 8、氧化修饰低密度脂蛋白、抵抗素、各种氧化应激标志物、钙结合蛋白 S100A8/A9 和 S100A12、硫醇类、可溶性 Mer 蛋白、尿激酶纤溶酶原激活受体、集落刺激因子 1、晚期糖基化终产物受体、TLR2、E-选择蛋白和 VCAM-1。

很少有研究是在无偏倚的、非假设的情况下对大量的血清蛋白标志物候选因子进行同时筛选的。有一个研究利用多重微球检测法或 ELISA 法检测出 SLE 患者血浆中的 52 种不同的可溶性介

质, 包括促炎因子、趋化因子、可溶性受体<sup>91</sup>。多个可溶性介质在发作前升高, 包括 Th1、Th2 和 Th17 型的细胞因子; 可溶性 TNF 受体 I 和 II; Fas 和 Fas 配体和 CD40 配体。

目前大多数研究应用的是横断面数据库。几项正在进行的纵向评估数据库将有可能确定最佳的可预测肾脏受累的血清或尿液标志物, 并且确定何种蛋白标志物可以更好的补充目前的诊断标准。

对于多种风湿性疾病来说, 体液中的可溶性蛋白生物学标志物有可能成为靶向治疗目标和疾病标志物。在 RA 或 SLE 中被提出的靶向治疗目标包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、BAFF 和干扰素 1。循环血中分子水平的升高和针对这些分子的靶向药物进一步证实了其与风湿性疾病的病因之间的相关性。

### 系统性硬化症

系统性硬化症是一种累及多系统的自身免疫性疾病, 其特征是免疫失调、血管病变、皮肤和内脏纤维化。系统性硬化症与高发病率和高病死率有关<sup>92</sup>。肺受累包括间质性肺病(ILD)和肺动脉高压, 已经替代硬皮病肾危象成为疾病相关的主要死亡原因<sup>93,94</sup>。

### 系统性硬化症相关的自身抗体

系统性硬化症与特定的且互相不同的自身抗体有关<sup>95</sup>。在 2013 年, ACR/EULAR 分类标准中包含 3 个抗体: 抗着丝点抗体、抗-拓扑异构酶 I 抗体和抗-RNA 聚合酶 III 抗体<sup>2,3,96</sup>。根据这个新的分类标准, 双侧手指皮肤增厚累及掌指关节就足以诊断。不能满足这个标准的患者利用积分系统, 包括指端硬化或手指浮肿、指端小溃疡或小结瘤、毛细血管扩张、ILD 或肺动脉高压、雷诺现象和存在一个特异性的自身抗体。

系统性硬化症临床基于皮肤受累范围, 分为局限性和弥漫性硬皮病(患者皮肤弥漫累及到肘和膝关节的近端)<sup>97</sup>。96% 的系统性硬化症患者存在 ANAs<sup>98</sup>。

有证据显示系统性硬化症相关的自身抗体提供了超出局限性/弥漫性分类之外的预后信息<sup>99-101</sup>。表 1 显示了这些自身抗体的临床相关性。抗-拓扑异构酶 I 抗体(也称为抗-Scl-70)在弥漫性皮肤受累患者中更常见。此外, 有这些自身抗体的患者有发展成 ILD 的危险性, 需要密切监测发展成这种并发症<sup>95,101,102</sup>。相应的, 抗着丝点抗体与局限性皮肤受

累相关,临幊上缺少明显的ILD,预后更好<sup>95,100,101,103</sup>。

### RNA聚合酶Ⅲ

抗RNA聚合酶Ⅲ是系统性硬化症的另一个与弥漫性皮肤受累相关的特异性抗体,并且与硬皮病肾危象强相关(*OR* 5~17.5)<sup>104-106</sup>。因此,对新近出现高血压的系统性硬化症和抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体阳性的患者要密切监测。此外,对于系统性硬化症患者口服糖皮质激素要小心,特别是抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体阳性的患者,因为这些药物与发展成硬皮病肾危象有关<sup>107,108</sup>。

最近抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体与胃窦血管扩张(也称为西瓜胃)有关(*OR* 4.6,1.2~21.1),可能导致系统性硬化症患者胃肠出血和严重贫血<sup>109</sup>。胃窦血管出血损伤可以用内镜下烧灼止血治疗。4个队列研究报道,与其他两个自身抗体组比较,抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体阳性的系统性硬化症患者同时发生癌症的患病率高<sup>106,110-112</sup>。

此外,来源于抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体阳性患者的肿瘤组织样本中,核RNA聚合酶Ⅲ的表达增高,但在其他自身抗体阳性的患者中没有发现<sup>110</sup>。该基因编码的聚合酶Ⅲ多肽A的基因突变被发现在8例抗-RNA聚合酶Ⅲ抗体阳性的肿瘤患者中的6例肿瘤组织中,而在8例没有这些自身抗体的患者组织中并未发现这些基因突变,因此这些结果支持肿瘤和系统性硬化症特异性免疫反应之间存在一种血清亚型的相关性的假设<sup>113</sup>。

### 抗-PM-Scl和抗-U3-RNP抗体

两个少见的系统性硬化症相关的自身抗体在ANA检测中显示抗核染色型:抗-PM-Scl和抗-U3-RNP抗体(也称为抗纤维蛋白抗体)。PM-Scl抗体与其他结缔组织病的重叠有关(特别是与多肌炎和皮肌炎),另外,与局限性皮肤受累相关且提示预后更好<sup>114,115</sup>。

大约5%的白人和18%~27%的非洲-美国系统性硬化症患者中发现抗-U3-RNP抗体<sup>116,117</sup>。这些

抗体与肺动脉高压的发展有关<sup>101,116</sup>。

### CRP

CRP是一种常见的炎症标志物,其升高通常被用于评估预后和疾病活动性。最近的两个研究发现,CRP升高与弥漫性皮肤损害和更严重的皮肤和肺受累有关。更重要的是,CRP越高,ILD进展越快,生存期越短<sup>118,119</sup>。

### 早期发现肺动脉高压的血清学标志物

最近完成的一项大的多中心横断面研究分析了466例通过右心导管术检测肺动脉高压的系统性硬化症患者,结果发现高血尿酸和N端前脑钠肽(NTproBNP)值可以预测肺动脉高压。该研究的入选标准是病程超过3年和一氧化碳弥散功能(D<sub>LCO</sub>)小于60%的患者。

该研究提出一种通过两个步骤判断是否需要右心导管检查术的模型。第一步基于抗着丝点抗体、毛细血管扩张、心电图显示心电轴右偏、用力肺活量与D<sub>LCO</sub>比值、高血尿酸和NTproBNP,以此判断是否需行超声心动图检查。第二步则基于第一步的评分和两个超声心动图变量(右心房面积和三尖瓣返流速度),以此来判断是否需行右心导管检查术。该方法对于检测肺动脉高压的敏感度和特异度分别是96%和48%。有趣的是,呼吸困难、体格检查发现右心异常和WHO功能分级在该预测模型中不足以预测肺动脉高压<sup>120</sup>。

### 新的生物学标志物

系统性硬化症患者有一种不同的血液和皮肤基因表达谱<sup>121,122</sup>。与SLE相类似,它们的I型干扰素基因表达谱不同,该基因与皮肤严重性、肺和肌肉受累有关<sup>123,124</sup>。此外,患者可以通过皮肤基因表达谱进行分类,包括一种主要的炎症信号亚型<sup>125</sup>。新出现的证据提示这种亚型阳性的患者可能对免疫抑制剂的疗效更好<sup>126</sup>。进一步需要纵向研究,确

表1 系统性硬化症相关自身抗体及临床相关性

自身抗体	患病率(%) <sup>*</sup>	与临床相关性
抗-Scl-70	9~39	弥漫性皮肤受累,ILD
抗着丝点抗体	16~39	局限性皮肤受累,预后好
抗-RNA多聚酶Ⅲ	2~25	弥漫性皮肤受累、肾危象、胃窦血管扩张
抗-Pm-Scl	5~9	局限性皮肤受累,多肌炎和皮肌炎
抗-U3RNP(抗-纤维蛋白)	5~18	非洲-美国人,肺动脉高压

注:<sup>\*</sup>患病率根据种族和地域不同。ILD:间质性肺病

定这些基因表达谱是否能够帮助临床决定更有效的治疗。

## 特发性炎性肌炎

特发性炎性肌炎(IIM)包括一组因为肌肉炎症导致对称性肌无力的疾病。多肌炎和皮肌炎是两种典型的炎性肌炎。尽管多个分类标准已经对这两种肌炎进行了推荐,但是哪一种都没有被验证<sup>127,128</sup>。尽管有一定局限,但下面的标准被广泛的用于皮肌炎和多肌炎的诊断<sup>129,130</sup>。

如果4条中有3条存在就诊断可能的多肌炎,如果4条都存在就诊断确定的多肌炎。如果存在2条肌肉标准加上1条皮肤标准(必要标准),诊断可能的皮肌炎;如果3条肌肉标准加上1条皮肤标准就诊断确定的皮肌炎。在诊断前必须排除肌无力的其他原因,如肌肉萎缩,或代谢和内分泌肌病。

## 肌炎抗体

与IIM相关的肌炎抗体被分成肌炎相关的抗体和肌炎特异性抗体。表2列出了市售的肌炎抗体以及它们的患病率和临床相关性。

### 肌炎相关的抗体

这些抗体与其他系统性风湿性疾病如SLE和系统性硬化症有关。除了以前讨论过的肌炎相关性抗体(抗-U1RNP、抗-PM-Scl和抗-SSA抗体),抗-Ku也属于这类抗体,并且与多肌炎和其他结缔组织病的重叠综合征有关<sup>131,132</sup>。

### 肌炎相关的特异性抗体

最常见的肌炎特异性抗体是抗合成酶抗体。这些抗体作用的靶点是特异性的氨基酸-tRNA合成酶,它是蛋白转录过程中的重要成分。每个酶催化一个氨基酸酯化到其同源的tRNA。最常见的抗合成酶抗体是抗-Jo-1,其抗原为组氨酸-tRNA合成酶<sup>133,134</sup>。10%~18%的IIM患者有抗-Jo-1抗体<sup>133,135</sup>。

其他的抗合成酶抗体如抗-PL12、抗-PL7、抗-OJ、抗-EJ的发生率相当低(1%~5%)<sup>135</sup>。抗合成酶抗体通常是互不重叠出现,但是与抗-SSA抗体可能同时存在<sup>136</sup>。肌肉外临床表现,如ILD、关节痛、发热、雷诺现象和技工手(图3),在炎性肌炎和抗合成酶抗体阳性患者中常见<sup>135</sup>。

除了抗合成酶抗体外,还有两个市售的肌炎特异性抗体:抗-信号识别颗粒(抗-SRP)抗体<sup>138</sup>和抗-Mi2抗体。抗-SRP抗体在大约5%的多肌炎和1%皮肌炎患者中存在<sup>135</sup>。抗-SRP抗体阳性的患者通常病情严重且为难治性类型。与抗合成酶抗体相反,IIM患者和抗-SRP抗体阳性患者中肌肉外临床表现不常见<sup>135,138</sup>。

99%的皮肌炎患者有抗-Mi2抗体,但是只有1%的多肌炎患者有该抗体<sup>135</sup>。这些抗体与典型的临床表现和对治疗反应好相关<sup>139</sup>。类似于抗-SRP抗体,抗-Mi2抗体阳性患者通常缺乏肌肉外临床表现,皮肌炎的皮疹除外<sup>135</sup>。尽管ILD在抗-SRP和抗-Mi2抗体阳性患者中罕见,但不是所有IIM和有肺受累的患者都有抗合成酶抗体。一个单中心研

表2 肌炎抗体和它们的临床相关性

抗体	DM中的发生率(%) <sup>135</sup>	PM中的发生率(%) <sup>135</sup>	临床相关性
<b>肌炎特异性抗体</b>			
抗-SRP	1	5	PM、病情严重和难治性类型
抗-Mi2	9	1	典型DM、治疗反应好
<b>抗合成酶抗体</b>			
抗-Jo1	11	21	肌肉外临床表现:ILD、关节痛、发热、雷诺现象、技工手、与SSA抗体相关
抗-PL12	3	2	
抗-PL7	2	5	
抗-EJ	1	1	
抗-OJ	1	1	
<b>肌炎相关抗体</b>			
抗-SSA	13	12	与其他结缔组织病重叠
抗-U1RNP	6	5	混合性结缔组织病
抗-PM-Scl	9	6	SSC和SLE重叠
抗-Ku	1	2	SSC和SLE重叠

注:DM:皮肌炎,PM:多肌炎,ILD:间质性肺病,SSC:系统性硬化症,SLE:系统性红斑狼疮

究分析了连续诊断的IIM和ILD患者，发现只有53%的患者有抗合成酶抗体<sup>140</sup>。

近期发现抗黑色素瘤分化相关基因5(MDA5)抗体与皮肌炎有关。该抗体阳性的患者没有或只有轻度的肌炎，但是与发生食道溃疡、口腔溃疡和ILD的风险增高有关<sup>141,142</sup>。



图3 技工手在抗合成酶综合征患者中常见<sup>137</sup>

### 肌酶

肌酸激酶(CK)、醛缩酶、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(GOT)和丙氨酸转氨酶(GPT)是可能在IIM中升高的肌酶。一个单中心的病例系列研究发现，所有IIM患者至少有一种肌酶升高。分别有96%及86%的患者的肌酸激酶和醛缩酶升高<sup>143</sup>。小部分活动性IIM患者有活动性肌炎，但是没有肌酶升高。GPT和GOT在IIM患者中升高不需要进一步进行肝功能检查如肝活检。

肌无力和肌酸激酶浓度之间存在相关性，然而长病程患者存在明显肌肉萎缩，因此对这类患者来说，肌肉功能障碍的程度可能比肌酶价值更大。此外，疾病早期肌酸激酶升高时可能不一定同时伴有明显的肌无力。肌酸激酶在免疫抑制治疗后数周内下降。然而，不应该仅依靠激酶的情况进行治疗剂量的调整，否则将可能导致过度治疗<sup>144</sup>。有关验证IIM的药物治疗反应标准的工作正在进行中。

### 中轴脊柱关节炎

中轴脊柱关节炎是一种影响中轴骨骼的慢性炎症疾病，其特征主要是在45岁以前起病，主要为慢性腰背痛(疼痛超过3个月，且在此期间的大部分时间都有疼

痛)。中轴脊柱关节炎与肌腱端炎、外周关节炎和如虹膜炎、银屑病和炎性肠病等的关节外表现相关。

强直性脊柱炎是中轴脊柱关节炎的一个原型。诊断强直性脊柱炎需要普通放射学检查显示的骶髂关节炎<sup>145</sup>。然而，炎症和疼痛在放射学骶髂关节炎存在的数年前就已出现<sup>146</sup>。因此，定义了第二种类别，即放射学阴性的中轴脊柱关节炎，其诊断是基于磁共振成像(MRI)上有活动性骶髂关节炎证据或结合其他特征。脊柱关节炎国际协作组织(ASAS)已经提出了可帮助早期诊断中轴脊柱关节炎的新标准<sup>147</sup>。按照这个标准，慢性腰背痛且年龄小于45岁的患者，当出现HLA-B27阳性，再加上两条脊柱关节炎的特征或影像学上有骶髂关节炎(普通放射学或MRI)，加上一条脊柱关节炎的特征(图4)时，就可以诊断为中轴脊柱关节炎。

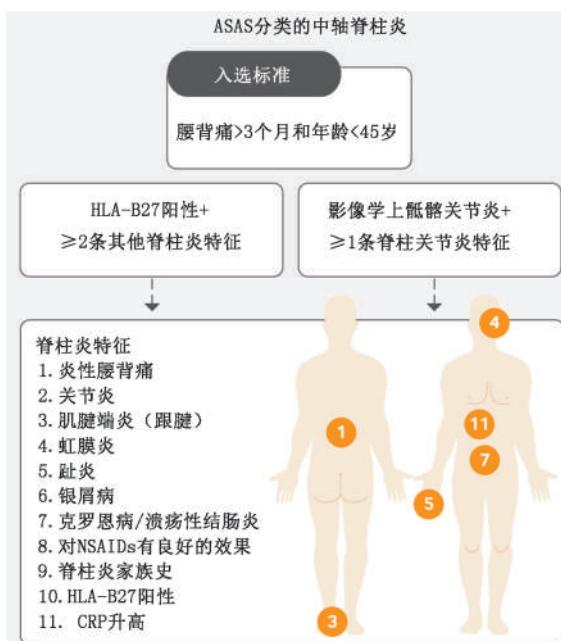


图4 ASAS分类的中轴脊柱炎。NSAIDs=非甾体类抗炎药

### HLA-B27

尽管强直性脊柱炎的分类标准中没有包括HLA-B27<sup>145</sup>，但它是新的中轴脊柱炎分类标准的重要组成部分<sup>147</sup>。HLA-B27的阳性率在不同种族中不同。在近期美国的一项国际调查中显示，在非西班牙族白人中，HLA-B27的阳性率是7.5%，墨西哥美国人中是4.6%，非西班牙族黑人是1.1%<sup>148</sup>。

尽管85%~95%的强直性脊柱炎白人患者HLA-B27阳性<sup>149</sup>，普通人群中仅有6%的HLA-B27携带者发展成强直性脊柱炎<sup>150</sup>。因此，HLA-B27阳性

不足以诊断强直性脊柱炎。同样的,HLA-B27 阳性也不是诊断强直性脊柱炎的必要条件。强直性脊柱炎患者中 HLA-B27 阳性率随种族不同而不同。例如,实际上非洲-美国人的强直性脊柱炎中,HLA-B27 阳性率就相对较低(50% 比 85%~95%,白人患者)<sup>149</sup>。

强直性脊柱炎患者,HLA-B27 阳性与发病年龄小、前葡萄膜炎和脊柱关节炎家族史有关,但是与放射学结构损伤增加无关<sup>151-153</sup>。

HLA-B27 在诊断放射学阴性的脊柱关节炎时尤其有用。一项平均随访 7.7 年的纵向研究中发现,MRI 上严重的骶髂关节炎结合 HLA-B27 阳性能非常好的预测将来强直性脊柱炎的出现(似然比为 8)<sup>146</sup>。最近的一项多中心研究分析了 HLA-B27 用于判断哪些患者可从初级医疗中心的风湿病学检查中获益的作用。慢性腰背痛(>3 个月)和发病年龄在 45 岁以下,同时存在 HLA-B27 阳性或炎性腰背痛或 MRI 显示的骶髂关节炎中的任何一项的患者均被推荐到风湿病医生处进行进一步评估。应用这些简单的分诊策略,大约 35% 的患者被诊断为脊柱关节炎。该结果与另外一种更复杂的分诊策略相比(存在以下中的 2 项:炎性腰背痛、HLA-B27 阳性、影像学上显示骶髂关节炎、脊柱关节炎家族史、对 NSAIDs 反应好、关节外表现)无显著性差异<sup>154</sup>。

### ESR 和 CRP

中轴脊柱炎的 ASAS 分类标准中纳入了 CRP 升高<sup>147</sup>。40%~50% 的强直性脊柱炎患者的 CRP 或 ESR 升高<sup>153</sup>,所以 ESR 或 CRP 正常并不能排除诊断。强直性脊柱炎患者的这两种急性时相反应物的水平均高于放射性阴性的中轴脊柱炎患者<sup>155</sup>。

CRP 升高与腰椎放射线改变增加<sup>153</sup>和骶髂关节 MRI 上的炎症信号也相关<sup>156</sup>。此外,CRP 和 ESR 升高预示强直性脊柱炎患者腰椎和骶髂关节未来放射线进展<sup>157-159</sup>。

结合患者这些急性时相反应物的评估,ASAS 已经提出了一种新的强直性脊柱炎疾病活动度评分方法,纳入了患者自述的急性时相反应物的水平<sup>160</sup>。在这种评估疾病活性的评分方法中,CRP 与患者的腰背痛、晨僵、外周关节异常和患者整体评估相结合。如果没有 CRP,ESR 也可应用于评估(权重有轻度不同)。该评分方法可帮助区别不同的疾病活动度,并且能够灵敏的反映随时间而发生的改变,因此适合评估治疗效果<sup>160</sup>。

### 新的生物学标志物

软骨转化标志物 CTX-I 与 MRI 上的骶髂关节和腰椎炎症积分增高有关<sup>161</sup>。多个骨形成标志物包括硬骨素、Dickkopf-1<sup>162</sup> 和碱性磷酸酶水平最近被作为生物学标志物进行探索。其中,在临床实验室中可以检测骨碱性磷酸酶水平。然而,反映这个血清学标志物有效性的数据并不一致<sup>163</sup>。最近显示 VEGF 和钙卫蛋白这两个血清学标志物能够独立于基线期的 CRP 水平,预测强直性脊柱炎的放射线进展<sup>164,165</sup>。这些标志物在临床中的作用还需要独立的研究进行证实。

### 寻找未来可以应用的风湿病生物学标志物

多个风湿性疾病的分类标准纳入了血清学标志物,有利于早期诊断风湿性疾病<sup>2,3,96</sup>。除了已经建立的评估疾病活性的标志物如 ESR 和 CRP,市售的新型蛋白标志物能更精确的监测疾病活性<sup>41-43</sup>。

正如已经讨论的新出现的生物学标志物部分,多个候选转录因子和蛋白标志物能够改善监测疾病活性。然而,除了目前可得到的临床和血清学信息外,对于特定队列进行充分的纵向研究将有助于反映这些新的标志物的作用。例如,多种结缔组织病如 SLE、SSc、DM 和 PM 有突出的干扰素转录特点<sup>123,166,167</sup>。进一步的纵向研究需要解释清楚这些基因表达信号对于监测疾病活性和预测疗效的作用<sup>89,90,124,168,169</sup>。

通过目前已经有的临床和血清学资料很难对一种特殊疗法的疗效进行预测,部分原因是每种风湿性疾病之间存在大量异质性。基本上,每种风湿性疾病是由多种没有被完全确定的分子内表型组成<sup>120,125,166,170</sup>,因此可能对特定靶向生物途径的药物有不同的反应。

新出现的数据提示,转录和蛋白生物学标志物能够更准确的确定这些疾病的内表型并预测治疗反应<sup>44,126,171</sup>。通过提供更多的信息策略和减少所需要纳入的患者数量,使临床试验设计得到更好的改善。最终,能够提供更多信息的预测性生物学标志物,将促进目标更集中且更加有效的风湿疾病治疗方案的出现。

### 结论

多个风湿性疾病的修订的分类标准纳入了血

清和蛋白组学标志物<sup>2,3,96</sup>。这种发展有助于早诊断和早治疗。此外,这些标志物有助于更准确的评估疾病活动性,并在分子水平上进行疾病亚组的分类,有助于临床监测和治疗。这篇综述关注的是市售的血清和蛋白组学标志物;然而,目前还有其他多种基因和蛋白生物学标志物正在被开发,将帮助确定风湿性疾病的诊断和预测疾病进展。进一步需要不同的队列进行验证,并且与现有标志物进行比较并证实其临床作用。发展生物学标志物的最终目的,是为了早期检测风湿性疾病及其临床表现,并根据个体需求及预后,提供更有效的监测并制定个体化治疗方案。

贡献者(Contributors): CM and SA both contributed to conception of the work, literature search, data interpretation, manuscript preparation, and approval of the final version of the manuscript. SA is guarantor.

资助(Funding): This review is supported by funds from the National Institutes of Health K23-AR-061436 (SA) and the Scleroderma Foundation Collaborative Research Grant.

利益竞争(Competing interests): We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and declare the following interests: none.

来源与同行评议(Provenance and peer review): Commissioned; externally peer reviewed.

## 参考文献

- 1 Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
- 2 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
- 3 Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- 4 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. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
- 5 Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *J R Soc Med* 2004;97:421-4.
- 6 McGeough CM, Berrar D, Wright G, et al. Killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotypes in rheumatoid arthritis primary responders and non-responders to anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2012;32:1674-53.
- 7 Wu T, Sajitharan D, Mohan C. Biomarkers of rheumatoid arthritis: recent progress. *Expert Opin Med Diagn* 2010;4:293-305.
- 8 Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
- 9 Lemm G, Ruschen S, Warnatz H. An ELISA for IgA-IgG and IgM-RF measurement. II. RF in several disease and control groups and under gold therapy in RA. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;75:256-60.
- 10 Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. Predictive value of antibodies to citrullinated peptides and rheumatoid factors in anti-TNFalpha treated patients. *Ann NY Acad Sci* 2007;1109:287-95.
- 11 Raza K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:231-8.
- 12 Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1143:268-85.
- 13 Li H, Song W, Li Y, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Clin Rheumatol* 2010;29:413-7.
- 14 Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:815038.
- 15 Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
- 16 Nielen MM, van SD, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
- 17 Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:419-24.
- 18 Plant MJ, Williams AI, O'Sullivan MM, et al. Relationship between time integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1473-7.
- 19 Aman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, et al. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1009-13.
- 20 Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32(suppl 3):9-13.
- 21 Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- 22 Devlin J, Gough A, Huissoon A, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997;24:9-13.
- 23 Kay J, Morgacheva O, Messing SP, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R40.
- 24 Graf J, Scherer R, Grunfeld C, et al. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2009;4:e6242.
- 25 Denarie D, Constant E, Thomas T, Marotte H. Could biomarkers

- of bone, cartilage or synovium be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? *Mediators Inflamm* 2014;2014:537324.
- 26 Houseman M, Potter C, Marshall N, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R30.
  - 27 Andersson ML, Svensson B, Petersson IF, et al. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:229.
  - 28 Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Urinary cross-linked N-telopeptides of type I collagen levels in patients with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2003;72:491-7.
  - 29 Al-Awadhi A, Olusi S, Al-Zaid N, et al. Serum concentrations of interleukin 6, osteocalcin, intact parathyroid hormone, and markers of bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1250-6.
  - 30 Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, et al. The effect of methotrexate on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006;16:350-4.
  - 31 Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J Rheumatol* 2009;36:266-72.
  - 32 Geusens PP. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2012;4:225-33.
  - 33 Geusens PP, Landewé RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum* 2006;54:1772-7.
  - 34 Van Tuyl LH, Voskuyl AE, Boers M, et al. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1623-8-53.
  - 35 Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFκB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1495-9.
  - 36 Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2014;2014:545493.
  - 37 Hueber W, Robinson WH. Proteomic biomarkers for autoimmune disease. *Proteomics* 2006;6:4100-5.
  - 38 Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:383-91.
  - 39 Meyer PW, Hodgkinson B, Ally M, et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:158514.
  - 40 McArdle A, Flatley B, Pennington SR, et al. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:141.
  - 41 Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal* 2012;70:415-24.
  - 42 Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1692-7.
  - 43 Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1794-803.
  - 44 Smith SL, Plant D, Eyre S, et al. The potential use of expression profiling: implications for predicting treatment response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1118-24.
  - 45 Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
  - 46 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
  - 47 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
  - 48 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
  - 49 Ozbek S, Sert M, Paydas S, et al. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom. *Acta Med Okayama* 2003;57:187-90.
  - 50 Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
  - 51 Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R30.
  - 52 McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:1226-32.
  - 53 Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, et al. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis* 2014;2014:321-59.
  - 54 Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med* 1996;156:1421-5.
  - 55 Haugbro K, Nossent JC, Winkler T, et al. Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity. *Ann Rheum Dis* 2004;63:386-94.
  - 56 Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, et al. Anti-ds DNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:556-60.
  - 57 Davis P, Percy JS, Russell AS. Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in SLE. *Ann Rheum Dis* 1977;36:157-9.
  - 58 Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, et al. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33:634-43.
  - 59 Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, et al. Antihistone and antidiouble-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2004;116: 165-73.
  - 60 Olson SW, Lee JJ, Prince LK, et al. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1702-8.
  - 61 Bootsma H, Spronk P, Derkx R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-9.
  - 62 Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus

- erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:3623-32.
- 63 Petri M, Singh S, Tesfasyone H, et al. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009;36:2476-80.
- 64 Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
- 65 Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-9.
- 66 Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2328-37.
- 67 Petri MA, Van Vollenhoven RF, Buyon J, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:2143-53.
- 68 Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:61-72.
- 69 Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, et al. Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus* 2007;16:863-6.
- 70 Chu P, Pendry K, Blecher TE. Detection of lupus anticoagulant in patients attending an anticoagulation clinic. *BMJ* 1988;297:1449.
- 71 Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1989;149:2473-6.
- 72 Olsen NJ, Li QZ, Quan J, et al. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R174.
- 73 Al DM, Massarotti EM, Fine A, et al. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: long-term follow-up. *Int J Clin Pract* 2014;68:1508-13.
- 74 Ricker DM, Hebert LA, Rohde R, et al. Serum C3 levels are diagnostically more sensitive and specific for systemic lupus erythematosus activity than are serum C4 levels. The Lupus Nephritis Collaborative Study group. *Am J Kidney Dis* 1991;18:678-85.
- 75 Ho A, Barr SG, Magder LS, et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2350-7.
- 76 Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234-7.
- 77 Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010;19:1272-80.
- 78 Bertoli AM, Vila LM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J Rheumatol* 2008;35:2355-8.
- 79 Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642-8.
- 80 Barnes EV, Narain S, Naranjo A, et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:576-82.
- 81 Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:588-97.
- 82 Morrow WJ, Isenberg DA, Parry HF, et al. C-reactive protein in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8: 599-604.
- 83 Bertouch JV, Roberts-Thompson PJ, Feng PH, et al. C-reactive protein and serological indices of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1983;42:655-8.
- 84 Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. *J Rheumatol* 2005;32:2150-5.
- 85 Stojan G, Fang H, Magder L, et al. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus* 2013;22: 827-34.
- 86 Arriens C, Mohan C. Systemic lupus erythematosus diagnostics in the "omics" era. *Int J Clin Rheumatol* 2013;8:e671-87.
- 87 Rose T, Grutzkau A, Hirseland H, et al. IFNalpha and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1639-45.
- 88 Nielsen CT, Lood C, Ostergaard O, et al. Plasma levels of galectin-3-binding protein reflect type I interferon activity and are increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000026.
- 89 Bauer JW, Baechler EC, Petri M, et al. Elevated serum levels of interferon regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med* 2006;3:e491.
- 90 Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3098-107.
- 91 Munroe ME, Vista ES, Guthridge JM, et al. Pro 92 Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;51:1017-26.
- 92 Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- 93 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
- 94 Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
- 95 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. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
- 96 Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
- 97 Salazar GA, Assassi S, Wigley F, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:680-6.
- 98 Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2-10.
- 99 Assassi S, Del JD, Sutter K, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1403-11.

- 101 Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625-35.
- 102 Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R166.
- 103 Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997;16:384-90.
- 104 Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, et al. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998;37:15-20.
- 105 Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1\*0407 and \*1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011;63:530-4.
- 106 Nikpour M, Hissaria P, Byron J, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R211.
- 107 Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9.
- 108 DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-9.
- 109 Ghrenassia E, Avouac J, Khanna D, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014;41:99-105.
- 110 Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787-95.
- 111 Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53.
- 112 Airo P, Ceribelli A, Cavazzana I, et al. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol* 2011;38:1329-34.
- 113 Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343:152-7.
- 114 Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, et al. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2 suppl 71):S12-6.
- 115 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. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1608-15.
- 116 Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1112-8.
- 117 Sharif R, Fritzler MJ, Mayes MD, et al. Anti-fibrillarin antibody in African American patients with systemic sclerosis: immunogenetics, clinical features, and survival analysis. *J Rheumatol* 2011;38:1622-30.
- 118 Muangchan C, Harding S, Khimdas S, et al; Canadian Scleroderma Research Group. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;6:1405-14.
- 119 Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the longterm progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1375-80.
- 120 Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.
- 121 Tan FK, Zhou X, Mayes MD, et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:694-702.
- 122 Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12319-24. inflammatory adaptive cytokine and shed tumor necrosis factor receptor levels are elevated preceding systemic lupus erythematosus disease flare. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1888-99.
- 123 Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum* 2010;62:589-98.
- 124 Liu X, Mayes MD, Tan FK, et al. Correlation of interferon-inducible chemokine plasma levels with disease severity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013;65:226-35.
- 125 Milano A, Pendergrass SA, Sargent JL, et al. Molecular subsets in the gene expression signatures of scleroderma skin. *PLoS One* 2008;3:e2696.
- 126 Hinchliff M, Huang CC, Wood TA, et al. Molecular signatures in skin associated with clinical improvement during mycophenolate treatment in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1979-89.
- 127 Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014;13:367-71.
- 128 Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-7.
- 129 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- 130 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
- 131 Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1282-6.
- 132 Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2008;17:727-32.
- 133 Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
- 134 Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB, et al. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. *J Rheumatol* 1981;8:925-30.
- 135 Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13:883-91.
- 136 Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013;8:e60442.
- 137 Sundaragiri PR, Vallabhajosyula S, Kanaan JP. Interstitial lung

- disease in antisynthetase syndrome without clinical myositis. *BMJ Case Rep* 2014;2014; doi:10.1136/bcr-2014-204296.
- 138 Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-70.
- 139 Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific auto antibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74.
- 140 Johnson C, Connors GR, Oaks J, et al. Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type. *Respir Med* 2014;108:1542-8.
- 141 Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:25-34.
- 142 Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147:391-8.
- 143 Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:168-78.
- 144 Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2013;40:550-64.
- 145 Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 146 Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.
- 147 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- 148 Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, et al. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum* 2012;64:1407-11.
- 149 Khan MA, Braun WE, Kushner I, et al. HLA B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl* 1977;3:39-43.
- 150 Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
- 151 Joshi R, Reveille JD, Brown MA, et al. Is there a higher genetic load of susceptibility loci in familial ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:780-4.
- 152 Feldtkeller E, Khan MA, van der HD, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
- 153 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
- 154 Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1621-7.
- 155 Wallis D, Haroon N, Ayeast R, et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 2013;40:2038-41.
- 156 Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, et al. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1420-6.
- 157 Haroon N, Imman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
- 158 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
- 159 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
- 160 Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-8.
- 161 Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum* 2011;63:3789-800.
- 162 Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:572-4.
- 163 Coiffier G, Bouvard B, Chopin F, et al. Common bone turnover markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a literature review. *Joint Bone Spine* 2013;80:250-7.
- 164 Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2137-43.
- 165 Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1746-8.
- 166 Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610-5.
- 167 Baechler EC, Bauer JW, Slattery CA, et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol Med* 2007;13:59-68.
- 168 Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1583-95.
- 169 Wang B, Higgs BW, Chang L, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon-alpha receptor antibody. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:483-92.
- 170 Gregersen PK, Oswald M. Editorial: the power of a modular approach to transcriptional analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1418-20.
- 171 Streicher K, Morehouse CA, Groves CJ, et al. The plasma cell signature in autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:173-84.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.