

## 综 述

## 甲襞微循环检测在风湿免疫病中的应用

罗小芳 沈桂芬\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科,湖北武汉 430030

关键词 甲襞微循环检测;风湿免疫病;应用

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220214

甲襞微循环检测(nailfold videocapillaroscopy, NVC)具有无创、安全、直观、可量化、便于随访等特点。20世纪70年代,Maricq等<sup>[1]</sup>开始将NVC应用于结缔组织病(connective tissue disease, CTD)。而自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)将“NVC异常”写入系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)分类诊断标准中以后<sup>[2]</sup>,NVC逐渐成为越来越多风湿病学专家的主流检测手段之一。本文将对NVC在风湿免疫病中的应用进行综述。

## 甲襞微循环检测概述

微循环是指直接参与组织、细胞的物质、能量、信息传递的血液、淋巴液和组织液的流动,临床上通常认为微循环就是指毛细血管内的血液微循环。甲襞为覆盖在指甲根部的皮肤皱褶,复层鳞状上皮为其表皮,上皮下为结缔组织突起形成的真皮乳头,每个乳头内一般有1~2支毛细血管走向表皮,显微镜下易见。NVC的血液循环沿小动脉→细动脉→毛细血管输入枝→毛细血管输出枝→细静脉→小静脉

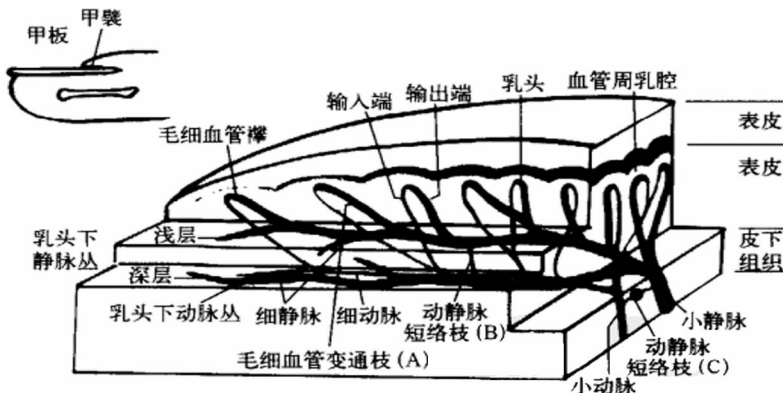
方向流动(甲襞血管分布模式图<sup>[3]</sup>,见图1)。

## 甲襞微循环检测结果标准化评估

1992年,LeRoy等<sup>[4]</sup>提出了鉴别原发性雷诺现象(Raynaud phenomenon, RP)与继发于SSc或硬皮病谱系疾病的RP标准中提到,继发于SSc的RP通常NVC呈硬皮病样改变。EULAR风湿病微循环工作组于2019年发布了一项可信度非常高的基于landmark研究的“快速追踪算法”,可帮助不同经验层次的毛细血管专家或风湿病学专家快速鉴别NVC硬皮病样改变或非硬皮病样改变<sup>[5,6]</sup>,在评估NVC图像时需评估的毛细血管特征包括毛细血管密度(数量)、毛细血管尺寸(毛细血管顶端宽度)、毛细血管形态和有无出血,见表1<sup>[5]</sup>。正常的毛细血管形态为顶部凸起的发夹形、弯曲形(无交叉)或交叉形(1~2个交叉),余形态均被定义为异常形态<sup>[7]</sup>。

## 甲襞微循环检测在雷诺现象中的应用

RP由Maurice Raynaud首次于1862年描述<sup>[8]</sup>,RP为指(趾)的短暂性过度血管反应,由寒冷或情

图1 甲襞血管分布模式图<sup>[3]</sup>

\* 通信作者:沈桂芬,E-mail:shengf@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

表 1 NVC 毛细血管特征评估<sup>[5]</sup>

| 毛细血管特征     | 类型 1    |        | 类型 2        |             |    |
|------------|---------|--------|-------------|-------------|----|
|            | 非硬皮病样改变 |        | 硬皮病样改变      |             |    |
|            | 正常      | 非特异性异常 | 早期          | 活动期         | 晚期 |
| 毛细血管密度(mm) | ≥7      | 下降     | ≥7          | 4~6         | ≤3 |
| 毛细血管尺寸(μm) | 正常      | 20~50  | >50(巨大毛细血管) | >50(巨大毛细血管) | -  |
| 异常毛细血管形态   | -       | +      | -           | +           | ++ |
| 出血         | -       | +      | +/-         | +/-         | -  |

绪应激触发,表现为皮肤颜色变化:苍白、发绀和潮红。RP 可分为原发性和继发性。原发性 RP 无明确病因,被认为是寒冷暴露后正常血管收缩的一种过度表现,而继发性 RP 常存在相关疾病或病因,如自身免疫性疾病、血液系统疾病、药物、职业或环境因素等<sup>[8]</sup>。NVC 可用于鉴别原发性与继发性 RP,得到了专家的广泛认可,通常情况下,原发性 RP 患者 NVC 正常,而继发性 RP 患者则相反<sup>[9, 10]</sup>。由国际自身免疫大会提出的 RP 诊断国际共识中,直接将 NVC 正常纳入原发性 RP 诊断标准五项之中<sup>[11]</sup>。

甲襞微循环检测在系统性硬化症中的应用

SSc 是一种以微血管损伤、血清中出现自身抗体、皮肤和内脏器官纤维化为特征的自身免疫性结缔组织疾病,病死率较高,根据皮肤受累,可将其分为局限型 SSc、弥漫型 SSc 和无皮肤受累的 SSc<sup>[12]</sup>。目前研究发现,NVC 可用于 SSc 的诊断、随访、预后判断等。

2013 年以前,各位风湿病学专家公认的 SSc 分类诊断标准为 ACR 1980 年标准,随着科技的进展与对 SSc 认识的进一步深入,专家意识到 SSc 早期诊断和治疗的必要性和迫切性。在寻找早期诊断标准的过程中,越来越多的专家发现 NVC 异常与 SSc 有关,可加入作为 SSc 的早期分类诊断标准之一<sup>[13~15]</sup>。1988 年,LeRoy 等<sup>[14]</sup>提出包括临床表现、自身抗体、NVC 异常在内的诊断标准。2001 年,LeRoy 等<sup>[15]</sup>再次提出使用 NVC 结果和 SSc 相关自身抗体修订包含早期 SSc 的诊断标准。2011 年,EULAR 硬皮病试验研究组(EULAR Scleroderma Trials and Research Group, EUSTAR)提出极早期 SSc 的初步诊断标准,将 RP、肿胀指和抗核抗体阳性定义为“危险信号”,而将 NVC 异常(硬皮病样表现)与特异性 SSc 抗体阳性视为疑诊极早期 SSc 的必要确认依据<sup>[16]</sup>。2013 年,为了达到早期诊断和改善预后的目的,并将 SSc 血管变化、免疫学异常及纤维化表现纳入诊断标准,ACR/EULAR 提出了新的 SSc 诊

断标准,条目包括手指皮肤增厚、指端损伤、毛细血管扩张、NVC 异常、肺动脉高压和/或间质性肺疾病、RP 及 SSc 相关自身抗体。每个条目有不同的权重,总分≥9 分且不符合排除标准可分类诊断为 SSc,而其中 NVC 异常可占 2 分,NVC 异常可表现为毛细血管扩张或缺失,伴或不伴血管周围出血<sup>[2]</sup>。

近年来,人们对 NVC 在 SSc 并发指端溃疡的疾病诊断、严重程度预测、疗效评价方面的价值进行了广泛的研究<sup>[17, 18]</sup>。2009 年,Sebastiani 等<sup>[19]</sup>提出了以毛细血管数量、巨大毛细血管数量、巨大毛细血管最大直径为参数的微循环检测下皮肤溃疡风险指数(capillaroscopic skin ulcer risk index, CSURI)预测新发指端溃疡,其特异性和敏感性分别为 85.9% 和 94.3%。在随后的一些研究中,CSURI 的预测作用得到了证实<sup>[20]</sup>。然而,Walker 等<sup>[21]</sup>发现,由于巨大毛细血管的缺乏,40% 的患者 CSURI 无法评估,故 CSURI 的预测作用有待进一步评价。

SSc 的主要特征包含血管内皮功能障碍和微循环障碍,二者可解释 SSc 患者大部分的发病机制与临床表现。SSc 的病程和预后主要取决于其内脏器官受累的严重程度,尤其是心肌功能障碍、肺血管病变或肺实质损伤为 SSc 患者死亡的重要原因<sup>[12, 22]</sup>。有证据表明,SSc 外周微血管病变可一定程度上反映疾病的严重程度,特别是危及生命的心血管和肺部并发症。NVC 作为一种成熟的反映外周微循环状态的检测方法,其与 SSc 患者并发症的关系也得到越来越多的关注<sup>[23]</sup>。SSc 相关肺动脉高压(SSc-related pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)在 SSc 人群中发病率约为 10%~15%,研究发现 SSc-PAH 为 SSc 患者早期死亡的原因之一<sup>[24]</sup>。第一项关于 SSc-PAH 与 NVC 关系的研究由 Ohtsuka 等<sup>[25]</sup>发表于 1997 年,纳入了 44 例 SSc 患者和 40 名健康者,他们得到了一个有意思的结论:NVC 异常患者肺动脉压力升高。一项纳入了 13 例 SSc-PAH、5 例其他类型 CTD-PAH、14 例非 SSc-PAH 患者和 20 例健康对照组的横断面研究发现,与非 SSc-PAH 患者

相比,SSc-PAH 患者 NVC 毛细血管密度降低,在SSc-PAH 患者组,毛细血管祥直径与心脏指数呈正相关( $r = 0.61, P = 0.02$ )<sup>[26]</sup>。最近 Minopoulou 等<sup>[27]</sup>发布的系统回顾和荟萃分析,纳入了 7 篇研究共包含 101 例 SSc-PAH 患者和 277 例非 SSc-PAH 患者,他们发现,毛细血管密度在 SSc-PAH 组轻度下降(WMD:  $-1.0, 95\% CI: -2.0 \sim -0.0, I^2 = 86\%$ ),而这种影响可被 PAH 由右心导管诊断而加强(WMD:  $-1.2, 95\% CI: -2.3 \sim -0.1, I^2 = 85\%$ ),与非 SSc-PAH 组相比,SSc-PAH 组毛细血管密度增加(WMD:  $10.9, 95\% CI: 2.5 \sim 19.4, I^2 = 78\%$ ),同时 SSc-PAH 患者有 7.3 倍更高的可能存在 NVC 为活动性或晚期硬皮病样表现( $95\% CI: 3.0 \sim 18.0, I^2 = 4\%$ ),故他们认为,与非 SSc-PAH 患者相比,SSc-PAH 患者可能表现为更差的 NVC 异常。

间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)为 SSc 的最常见肺部并发症,发病率约为 40%,其亦为导致 SSc 生存期降低的原因之一<sup>[12, 28]</sup>。NVC 与 SSc 相关 ILD(SSc-related ILD,SSc-ILD)的关系最早由 Houtman 等<sup>[29]</sup>于 1985 年报道,他们发现在 39 例有 X 线证实的肺间质病变的 RP 患者中,存在毛细血管密度减低。一项纳入 136 例 SSc 患者的研究发现,毛细血管密度缺失的患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)更差( $86.91 \pm 19.42$  vs  $101.13 \pm 16.06, P < 0.01$ ),同时一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)更令人失望( $71.43 \pm 21.19$  vs  $85.9 \pm 19.81, P < 0.01$ )<sup>[30]</sup>。Vilela 等<sup>[31]</sup>得到了类似的结论,NVC 异常与 SSc 患者肺功能异常相关。矛盾的是,亦有学者发现,NVC 异常与 SSc-ILD 并无直接关系<sup>[32]</sup>。NVC 是否可应用于评估 SSc-ILD 还有待更进一步深入的研究。

NVC 可用于预测 SSc 疾病进展、严重程度及预后等。一项来自 EUSTAR 的研究纳入了 2 754 例患者,发现早期和活动性 NVC 硬皮病样改变常见于并发症较少的患者,而晚期硬皮病样改变则见于疾病更严重患者,故他们认为 NVC 异常有望成为预测 SSc 进展的生物标记物<sup>[33]</sup>。一些研究调查了 NVC 与 SSc 严重并发症(如 PAH、ILD、周围血管疾病和心肌功能障碍)和疾病活动度之间的关系,表明 NVC 异常可作为潜在的预测未来疾病严重程度的因子<sup>[32, 34]</sup>。Gheorghiu 等<sup>[35]</sup>一项纳入 68 例 SSc 患者的研究发现,NVC 毛细血管缺失与 SSc 疾病严重程度有关。Kayser 等<sup>[36]</sup>通过一项纳入 135 例 SSc

患者随访 9 年的研究发现,NVC 血管缺失评分  $> 1.5$  分为患者死亡的独立预测因子[风险比率(hazard ratio,HR) = 2.265],与血管缺失评分  $\leq 1.5$  分的患者组(分别为 97%、97%、91%)相比,NVC 血管缺失评分  $> 1.5$  分组(分别为 97%、86%、59%)的 1、5 和 10 年诊断时的生存率较低( $P = 0.009$ )。因此,他们提出 NVC 有望作为评估 SSc 预后和预测死亡率的指标。2018 年,Pavan 等<sup>[37]</sup>也得出了类似的推论。

## 甲襞微循环检测在系统性红斑狼疮中的应用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病因未明的自身免疫性疾病,以血清中出现自身抗体和多系统损伤为特征<sup>[38]</sup>。血管受累在 SLE 中常见,且 SLE 通常为多系统受累,如皮肤、肾脏、心血管系统、神经系统、肺和胃肠道等。而 NVC 作为一种评价外周微循环状态的方法,其与 SLE 的关系得到更多风湿病学专家的关注<sup>[39]</sup>。Fatemi 等<sup>[40]</sup>发现,与正常对照组相比,SLE 患者 NVC 毛细血管密度下降,宽度增加。Ruaro 等<sup>[41]</sup>得到类似的结论,SLE 患者 NVC 毛细血管密度下降,且与外周血流灌注相关。2018 年,EULAR 风湿病微循环研究小组成员 Cutolo 等对在 SLE 患者中进行的 NVC 相关原始研究(共 40 项)进行了系统回顾,他们首先根据 NVC 参数(密度、尺寸、形态、出血)、半定量评估和定性评估 SLE 患者的 NVC 结果提供了一个简介。其次,概述了 SLE 患者的 NVC 参数与临床和实验室参数(包括自身免疫参数)的相关性。他们发现,与健康对照组相比,SLE 患者的 NVC 参数异常更普遍,包括毛细血管弯曲、形态异常、出血和发夹状毛细血管明显减少。半定量测定的狼疮患者 NVC 评分亦高于健康对照组。在 7 项研究中,SLE 疾病活动度与 NVC 评分相关;在一项研究中,SLE 疾病活动度与 NVC 形态异常相关;在一项研究中,SLE 疾病活动度与出血相关。RP 及坏疽的频繁发作与毛细血管扩张显著相关。而其他免疫参数则出现了矛盾的结果。在一项研究中发现,24 h 蛋白尿与 NVC 形态异常之间存在显著负相关<sup>[42]</sup>。Donnarumma 等<sup>[43]</sup>研究发现,NVC 异常与 SLE 并发 PAH 呈正相关。关于 NVC 与 SLE 临床及实验室检查的相关性,还需进一步扩大样本量的研究进行阐述,期待 EULAR 风湿病微循环研究小组多中心研究的结果。

# 甲襞微循环检测在皮肤炎中的应用

皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 是一种以近端肌无力和特征性皮肤表现为特征的特发性炎症性肌病。血管内皮损伤、血管周围炎症和毛细血管缺失为特发性炎症性肌病的重要组织病理学表现<sup>[44]</sup>, 这些血管病变在甲襞中易被检测到。Maricq 等<sup>[45]</sup>首次报道了 NVC 异常与 DM 疾病活动度的关系。Johnson 等<sup>[46]</sup>研究发现, 毛细血管密度异常与肌炎意向治疗活动指数 (myositis intention to treat activity index, MITAX) 具有相关性, 因此, 他们推测, NVC 可作为监测 DM 疾病活动度的指标之一。Kubo 等<sup>[47]</sup>研究发现, 在 65.4% 的 DM 患者中发现 NVC 异常, 且 NVC 异常与抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation associated gene 5, MDA5) 抗体、抗转录中介因子 1 $\gamma$  (transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$ , TIF1 $\gamma$ ) 抗体以及皮肤组织中的血管周围炎症存在相关性。Bertolazzi 等<sup>[48]</sup>于 2017 年发布了一项关于 NVC 与 DM/多发性肌炎 (polymyositis, PM) 的系统研究, 共纳入了 27 篇文章, 他们推测, NVC 作为一种安全非侵入性的方法, 有助于 DM 的诊断和疾病活动度分期, 而 PM 与 NVC 的关系有待进一步研究。

# 甲襞微循环检测在其他风湿免疫性疾病中的应用

NVC 在混合性结缔组织病 (mixed connective tissue disease, MCTD)、系统性血管炎、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等风湿免疫性疾病中的作用亦有部分专家进行了探索。Celińska-Löwenhoff 等<sup>[49]</sup>共纳入了 30 例 MCTD 患者的研究发现, NVC 巨大毛细血管为 MCTD 并发 ILD 的独立因素 ( $R^2 = 0.82, P < 0.0000001$ ), 他们认为, 所有 MCTD 患者均应考虑 NVC 检测, 并推测巨大毛细血管有望成为预测 MCTD-ILD 的标志物之一。Bertolazzi 等<sup>[50]</sup>发布了一项系统综述, 共纳入了 13 篇研究, 其中关于 IgA 血管炎 3 篇, 川崎病 1 篇, 白塞病 4 篇, 肉芽肿性多血管炎 1 篇, 血栓闭塞性脉管炎 1 篇, 冷球蛋白血症 1 篇, 而关于类风湿相关血管炎 3 篇, 他们发现, 系统性血管炎均可见 NVC 异常, 而其是否与疾病活动及临床特征有关还需进一步研究评估。一项共纳入了 201 例 RA 患者与 50 例健康对照组的研究发现, 与正常对照组相比, RA 患者存在 NVC 异常, 可表现为毛细血管迂曲、扩张、灌木样改变。NVC 异常与疾病活动无关, NVC 异常是否与 RA 临床表现

或疾病活动度相关还需进一步随访研究探索<sup>[51]</sup>。

# 总 结

NVC 作为一种非侵入性且能安全评估微循环状态的工具, 目前已成为越来越多的风湿病学专家的临床和科研的主流研究方法, 同时, NVC 结果评估需遵循标准化方法。其在原发与继发性 RP 的鉴别作用得到了广泛认可, 同时 NVC 可用于 SSc 患者的诊断、并发症预测、疾病进展评估、随访及预后评估。部分研究证实了 SLE、DM 患者的 NVC 异常可能与其疾病活动度相关。小部分研究发现 MCTD、血管炎、RA 患者中存在 NVC 异常, NVC 异常与上述疾病的疾病活动度、临床表现是否有确切的相关性有待大样本量的研究进一步探索。

# 参 考 文 献

- 1 Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy [J]. Arthritis Rheum, 1973, 16(5): 619-628.
- 2 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 [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11): 1747-1755.
- 3 田牛. 微循环学 [M]. 北京: 原子能出版社, 2004: 642.
- 4 LeRoy EC, Medsger TJ. Raynaud phenomenon: a proposal for classification [J]. Clin Exp Rheumatol, 1992, 10(5): 485-488.
- 5 Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a "scleroderma pattern" from a "non-scleroderma pattern" [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11): 102394.
- 6 Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(3): 102458.
- 7 Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(4): 757-759.
- 8 Herrick AL, Wigley FM. Raynaud phenomenon [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(1): 101474.
- 9 Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud Phenomenon [J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 556-565.
- 10 Cutolo M, Smith V. Detection of microvascular changes in systemic sclerosis and other rheumatic diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(11): 665-677.
- 11 Mavarakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud phenomenon [J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 60-65.
- 12 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1685-1699.
- 13 Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 40(2): 78-83.
- 14 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis [J]. J Rheumatol, 1988, 15(2): 202-205.
- 15 LeRoy EC, Medsger TJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis [J]. J Rheumatol, 2001, 28(7): 1573-1576.
- 16 Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consen-

- sus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3):476-481.
- 17 Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis[J]. *Microcirculation*, 2016, 23(5):364-372.
- 18 Del PN, Pignataro F, Maglione W, et al. High NEMO score values in nailfold videocapillaroscopy are associated with the subsequent development of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):237.
- 19 Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(5):688-694.
- 20 Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1):67-70.
- 21 Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):239.
- 22 Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, et al. Treatment of systemic sclerosis[J]. *Presse Med*, 2021, 50(1):104088.
- 23 Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, et al. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8):787-795.
- 24 Tyndall A J, 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[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(10):1809-1815.
- 25 Ohtsuka T, Hasegawa A, Nakano A, et al. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis[J]. *Int J Dermatol*, 1997, 36(2):116-122.
- 26 Arvanitaki A, Giannakoulas G, Triantafyllidou E, et al. Nailfold videocapillaroscopic changes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41(7):1289-1298.
- 27 Minopoulou I, Theodorakopoulou M, Boutou A, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1528.
- 28 Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3):304-320.
- 29 Houtman PM, Kallenberg CG, Wouda AA, et al. Decreased nailfold capillary density in Raynaud phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease? [J]. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44(9):603-609.
- 30 Castellvíl, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(2):222-227.
- 31 Vilela VS, Vanhaecke A, Da SB, et al. Is There a link between nailfold videocapillaroscopy and pulmonary function tests in systemic sclerosis patients? A 24-month follow-up monocentric study[J]. *J Clin Rheumatol*, 2022, 28(1):26-32.
- 32 Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients[J]. *Acta Reumatol Port*, 2009, 34(2A):219-227.
- 33 Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database[J]. *Microvasc Res*, 2013, 89:122-128.
- 34 Bournia VK, Kottas K, Panopoulos S, et al. Differential performance of nailfold video capillaroscopic parameters in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 125(3):29-39.
- 35 Gheorghiu AM, Oneata R, Ancuta I, et al. Capillary loss reflects disease activity and prognosis in patients with systemic sclerosis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3438-3443.
- 36 Kayser C, Sekiyama JY, Próspero LC, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(2 Suppl 76):103-108.
- 37 Pavan TR, Bredemeier M, Hax V, et al. Capillary loss on nailfold capillary microscopy is associated with mortality in systemic sclerosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(2):475-481.
- 38 Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188):2344-2358.
- 39 Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16039.
- 40 Fatemi A, Erlandsson BE, Emrani Z, et al. Nailfold microvascular changes in patients with systemic lupus erythematosus and their associative factors[J]. *Microvasc Res*, 2019, 126:103910.
- 41 Ruaro B, Sulli A, Casabella A, et al. Peripheral blood perfusion in patients with systemic lupus erythematosus and in primary Raynaud phenomenon[J]. *Eur J Rheumatol*, 2021, 8(1):7-11.
- 42 Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(4):344-352.
- 43 Donnarumma J, Ferreira E, Ota-Arakaki J, et al. Nailfold capillaroscopy as a risk factor for pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1):1.
- 44 Pauling JD, Christopher-Stine L. The aetiopathogenic significance, clinical relevance and therapeutic implications of vasculopathy in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4):1593-1607.
- 45 Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud syndrome and dermatomyositis[J]. *Am J Med*, 1976, 61(6):862-870.
- 46 Johnson D, van Eeden C, Moazab N, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with disease activity in adult dermatomyositis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:708432.
- 47 Kubo S, Todoroki Y, Nakayama S, et al. Significance of nailfold videocapillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(1):120-130.
- 48 Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, et al. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(3):432-444.
- 49 Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczyk M, Pełka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(2):297-301.
- 50 Bertolazzi C, Gallegos-Nava S, Villarreal-Treviño AV, et al. The current role of capillaroscopy in vasculitides[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(9):2299-2307.
- 51 Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, et al. Nailfold videocapillaroscopy results in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(9):1969-1974.

(2021-12-13 收稿 2022-03-24 修回)