

类风湿关节炎合并肺间质病变临床特点及影响因素研究

刘丽敏¹, 陈宜恒^{2*}, 李红梅³

¹山东第一医科大学研究生院, 山东 济南

²山东第一医科大学附属菏泽医院风湿免疫科, 山东 菏泽

³山东第一医科大学附属菏泽医院急诊内科, 山东 菏泽

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月9日

摘要

目的: 探讨类风湿关节炎(RA)合并肺间质病变(ILD)的临床特点及影响因素。方法: 回顾性分析2020年1月至2024年12月期间在菏泽市立医院确诊的213例RA患者的临床资料。根据胸部高分辨CT(HRCT)结果, 将患者分为单纯RA组(112例)和RA-ILD组(101例), 收集两组患者的基线资料、实验室指标等, 比较两组间各指标的差异性, 将具有显著差异的变量纳入多因素Logistic回归模型, 分析RA-ILD的独立影响因素。结果: 1. 年龄、来氟米特用药史、RF、抗CCP抗体滴度、补体C3、补体C4、免疫球蛋白A、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α 在单纯RA组与RA-ILD组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中来氟米特用药史是RA-ILD的危险因素, 补体C3、补体C4降低是RA-ILD的危险因素, 其他指标升高是RA-ILD的危险因素。2. 年龄、抗CCP抗体、免疫球蛋白A、IL-2是RA患者继发ILD的独立危险因素。结论: 年龄、来氟米特用药史、RF、抗CCP抗体滴度、补体C3、补体C4、免疫球蛋白A、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α 与RA-ILD的发生发展有关; 年龄、抗CCP抗体、免疫球蛋白A、IL-2是RA患者继发ILD的独立危险因素。

关键词

类风湿关节炎, 肺间质病变, 临床特点, 危险因素

Study of Clinical Characteristics and Influencing Factors of Rheumatoid Arthritis Combined with Interstitial Lung Diseases

Limin Liu¹, Yiheng Chen^{2*}, Hongmei Li³

¹Graduate School, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Department of Rheumatology and Immunology, Heze Hospital Affiliated to Shandong First Medical University,

*通讯作者。

文章引用: 刘丽敏, 陈宜恒, 李红梅. 类风湿关节炎合并肺间质病变临床特点及影响因素研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 260-266. DOI: 10.12677/acm.2025.1551366

Heze Shandong

³Department of Emergency Internal Medicine, Heze Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Heze ShandongReceived: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 9th, 2025

Abstract

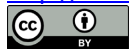
Objective: To explore the clinical characteristics and influencing factors of rheumatoid arthritis (RA) combined with interstitial lung disease (ILD). **Methods:** The clinical data of 213 RA patients diagnosed in Heze Municipal Hospital between January 2020 and December 2024 were retrospectively analyzed. Based on the results of high-resolution CT (HRCT) of the chest, the patients were divided into the RA-only group (112 cases) and the RA-ILD group (101 cases). The baseline data and laboratory indexes of the two groups were collected to compare the indexes' differences, and variables with significant differences were included in the multifactorial Logistic regression model to analyze the independent influencing factors of RA-ILD. **Results:** 1. Age, history of leflunomide medication, RF, anti-CCP antibody titer, complement C3, complement C4, immunoglobulin A, IL-2, IL-4, IL-10, IL-17A, and tumor necrosis factor- α were compared between the RA-only group and the RA-ILD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), with the history of leflunomide medication being a RA-ILD risk factor, decreased complement C3 and complement C4 were risk factors for RA-ILD, and elevated other indexes were risk factors for RA-ILD. 2. Age, anti-CCP antibody, immunoglobulin A, and IL-2 were independent risk factors for secondary ILD in RA patients. **Conclusion:** Age, history of leflunomide administration, RF, anti-CCP antibody titer, complement C3, complement C4, immunoglobulin A, IL-2, IL-4, IL-10, IL-17A, and tumor necrosis factor- α were associated with the development of RA-ILD; age, anti-CCP antibody, immunoglobulin A, and IL-2 were independent risk factors for secondary ILD in RA patients.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Interstitial Lung Disease, Clinical Features, Risk Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以慢性系统性炎症为特征的自身免疫性疾病,主要累及关节,导致关节疼痛、畸形、残疾,严重者甚至危及生命[1]。RA不仅影响关节,还可累及多个器官系统,其中以肺部受累尤为突出。间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease, ILD)是呼吸系统最常见和最严重的并发症[2]。尽管 RA-ILD 的确切发病机制尚未完全阐明,但研究提示其可能与遗传背景、环境暴露、免疫系统异常及抗风湿药物的应用等多重因素密切相关[3]。ILD 通常呈进行性发展的趋势,RA-ILD 患者的死亡率较 RA 患者相比呈显著增加趋势[4]。而大部分 RA-ILD 患者早期无症状,只有 10%患者有进行性劳力性呼吸困难、咳嗽等显著症状[5]。本研究整理了 213 例菏泽市立医院风湿科 RA 住院患者的病例资料,旨在探讨 RA-ILD 的临床特点及影响因素,以实现 RA-ILD 的早期评估和预测。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

纳入 2020 年 1 月~2024 年 12 月期间在菏泽市立医院确诊的 RA 病例 213 例。纳入标准：(1) 符合 2010 年 ACR/EULAR 类风湿关节炎分类诊断标准系统[6]；(2) 根据 2022 年美国胸科学会(ATS)联合欧洲呼吸学会(ERS)等多家学会首次发布的进行性肺纤维化管理指南[7]，同时参照《2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和专家共识》[8]，ILD 患者在 HRCT 有典型特征者；(3) 患者年龄 ≥ 18 岁；(4) 临床资料完整。排除标准：(1) 伴其他结缔组织疾病者：如系统性红斑狼疮、皮肤炎等；(2) 合并重度心、肺、肝、肾功能不全者；(3) 伴其他肺部疾病者：如肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、尘肺等；(4) 合并肿瘤病史者；(5) 病历资料严重不齐全者。

2.2. 研究方法

2.2.1. 病例资料采集

将符合纳入及排除标准的病人纳入本次研究，将上述收集到的病例根据 HRCT 检查结果分为单纯 RA 组(112 例)、RA-ILD 组(101 例)，收集以下数据：

(1) 一般资料：性别、年龄、病程、吸烟史、甲氨蝶呤用药史、糖皮质激素用药史、来氟米特用药史；

(2) 实验室检查：a) 免疫学指标：类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、抗环瓜氨酸肽(Cyclic Citrullinated Peptide, CCP)抗体、补体 C3、补体 C4、抗核抗体(Antinuclear Antibody, ANA)；b) 炎症指标：血沉(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、白介素-2 (Interleukin-2, IL-2)、白介素-4 (IL-4)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)、白介素-17A (IL-17A)、C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α 。

2.2.2. 统计学方法

本研究数据分析采用 SPSS27.0 软件，计数资料以构成比(%)表示，组间差异通过卡方检验评估。对于计量资料，若数据符合正态分布且方差齐性，采用独立样本 t 检验，结果以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示；若不符合正态分布或方差不齐，则采用非参数秩和检验，结果以中位数及四分位数间距 M (P25, P75)表示，当 P 值小于 0.05 时，表明差异具有统计学意义。随后，将这些具有显著差异的变量纳入多因素 Logistic 回归模型，分析 RA-ILD 的独立影响因素。

3. 结果

3.1. 患者一般资料比较

两组患者在年龄、来氟米特用药史比较有统计学意义($P < 0.05$)，其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3.2. 患者实验室指标比较

两组患者在 RF、抗 CCP 抗体、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 A、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α 比较有统计学意义($P < 0.05$)，补体 C3、补体 C4 降低是 RA-ILD 的危险因素，其他指标升高是 RA-ILD 的危险因素；其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3.3. 多因素 Logistic 回归分析

对变量进行赋值：诊断：RA-ILD = 1，RA = 0；来氟米特用药史：是 = 1，否 = 0；其他变量：采用

原始值。将组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 见表 3。由 $P < 0.05$ 差别有统计学意义, 年龄、抗 CCP 抗体、免疫球蛋白 A、IL-2 是 RA-ILD 的独立危险因素。

Table 1. Comparison of general information between the RA-ILD group and RA-only group

表 1. RA-ILD 组与单纯 RA 组一般资料比较

		RA-ILD 组(101 人)	RA 组(112 人)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
性别	男	48 (47.5%)	50 (44.6%)	0.178	0.673
	女	53 (52.5%)	62 (55.4%)		
吸烟史	有	26 (25.7%)	20 (17.9%)	1.950	0.163
	无	75 (74.3%)	92 (82.1%)		
年龄		66.55±8.76	59.76±13.32	4.439	0
病程		5 (1, 10)	8 (2, 16)	-1.856	0.063
甲氨蝶呤用药史		50 (49.5%)	70 (62.5%)	3.646	0.056
糖皮质激素用药史		57 (56.4%)	60 (53.6%)	0.176	0.675
来氟米特用药史		75 (74.3%)	67 (59.8%)	4.980	0.026

Table 2. Comparison of laboratory indicators between the RA-ILD group and the RA-only group

表 2. RA-ILD 组与单纯 RA 组实验室指标比较

	RA-ILD 组(101 人)	RA 组(112 人)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
RF (IU/ml)	320.00 (107.10, 574.00)	94.60 (31.70, 328.00)	-4.43	0
抗 CCP 抗体(U/ml)	461.20 (203.55, 501.00)	333.00 (49.18, 501.00)	-2.412	0.016
ANA 阴性	39 (38.6%)	30 (26.8%)	3.877	0.275
1:100	25 (24.8%)	31 (27.7%)		
1:320	27 (26.7%)	34 (30.4%)		
1:1000	10 (9.9%)	17 (15.2%)		
补体 C3 (g/L)	1.11 ± 0.26	1.22 ± 0.26	-3.106	0.002
补体 C4 (g/L)	0.22 (0.14, 0.28)	0.26 (0.20, 0.33)	-3.26	0.001
免疫球蛋白 G (g/L)	13.89 (10.49, 16.91)	14.10 (10.60, 16.75)	-0.294	0.769
免疫球蛋白 A (g/L)	3.36 (2.58, 4.47)	2.85 (1.94, 3.62)	-3.742	0
免疫球蛋白 M (g/L)	1.35 (0.92, 1.94)	1.2 (0.88, 1.55)	-1.641	0.101
ESR (mm/h)	51.00 (31.00, 75.50)	44.00 (23.50, 74.00)	-0.827	0.408
CRP (mg/L)	27.40 (9.90, 56.70)	23.15 (7.23, 57.88)	-1.065	0.287
IL-2 (pg/ml)	3.05 (1.50, 6.55)	1.38 (1.00, 2.02)	-5.947	0
IL-4 (pg/ml)	3.68 (1.85, 7.37)	1.92 (1.25, 2.72)	-5.145	0
IL-6 (pg/ml)	16.87 (8.81, 38.13)	17.95 (6.60, 59.47)	-0.086	0.932
IL-10 (pg/ml)	7.98 (5.58, 19.71)	6.07 (3.99, 9.78)	-3.088	0.002
IL-17A (pg/ml)	3.63 (2.31, 6.52)	2.50 (1.71, 3.56)	-3.812	0
肿瘤坏死因子 α (pg/ml)	3.40 (1.92, 6.86)	1.87 (1.42, 2.93)	4.663	0

Table 3. Multifactorial Logistic regression analysis of RA-ILD and RA-only groups
表 3. RA-ILD 组与单纯 RA 组多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald X ² 值	P 值	OR (95% CI)
年龄	0.059	0.017	12.08	0.001	1.061 (1.026, 1.097)
来氟米特用药史	0.08	0.378	0.045	0.833	1.083 (0.516, 2.272)
抗 CCP 抗体	0.002	0.001	6.069	0.014	1.002 (1, 1.004)
RF	0	0	1.338	0.247	1 (1, 1.001)
补体 C3	-0.93	0.758	1.505	0.22	0.394 (0.089, 1.744)
补体 C4	-2.517	1.929	1.702	0.192	0.081 (0.002, 3.541)
免疫球蛋白 A	0.417	0.138	9.112	0.003	1.518 (1.158, 1.99)
IL-2	0.173	0.079	4.817	0.028	1.189 (1.019, 1.388)
IL-4	0.009	0.019	0.23	0.632	1.009 (0.972, 1.048)
IL-10	-0.005	0.007	0.538	0.463	0.995 (0.98, 1.009)
IL-17A	0.112	0.063	3.151	0.076	1.118 (0.988, 1.265)
肿瘤坏死因子 α	0.009	0.01	0.796	0.372	1.009 (0.99, 1.028)

4. 讨论

肺部受累是 RA 最常见关节外表现，呼吸系统疾病也是导致 RA 患者死亡率增加的主要原因之一，呼吸系统并发症是 RA 最为常见的关节外表现，同时也是导致 RA 患者死亡率上升的主要原因之一，占患者的 30%~40% [9]，其中 ILD 是 RA 患者最常见和最严重的肺部表现[2]。研究发现 RA-ILD 患者的死亡风险较单纯 RA 患者高 2~10 倍[4]。美国一项研究发现，RA-ILD 患者的平均生存期仅约 7.8 年，明显低于单纯 RA 患者[10]。RA-ILD 会显著降低患者生活质量，加重经济负担，并增加死亡风险。而 RA-ILD 早期临床症状和体征不明显，容易造成漏诊。随着病情进展，后期常伴随肺间质纤维化的发生，这一病理变化可能最终引发呼吸衰竭。目前大多数学者认为，男性、高龄、吸烟、高滴度 RF、抗 CCP 抗体滴度升高是 ILD 发生的危险因素[11]。

在我们的研究中发现，年龄、来氟米特用药史、RF、抗 CCP 抗体、补体 C3、补体 C4、免疫球蛋白 A、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α 与 RA-ILD 的发生发展相关，年龄、抗 CCP 抗体、免疫球蛋白 A、IL-2 是 RA-ILD 的独立危险因素。年龄较大和 RA-ILD 相关的机制可能是随着年龄的增长，肺部发生生理变化，导致肺功能恶化，对疾病的易感性增加。同时，年龄较大伴随一些衰退，如炎症和免疫衰老，降低肺的再生能力并引发肺纤维化[12]。Lai N L 等人的研究发现，RA-ILD 患者的平均年龄高于单纯 RA 患者[13]，这与我们的结论相一致。研究显示，抗 CCP 抗体对肺组织具有靶向识别性，当它作用于肺部时，会引发肺部的自身免疫反应，促使大量炎症因子释放。这些炎症因子的持续刺激会损害肺部的正常结构和功能，最终导致肺纤维化的发生[14]。一例荟萃分析发现 RA-ILD 的抗 CCP 抗体明显较高，这些结果在大多数研究中得到了多变量分析的证实[15]，也与我们的研究结果相一致。免疫球蛋白 A 主要存在于黏膜表面，其水平升高提示黏膜局部免疫增强或者代偿性增高[16]。有研究表明 RA-ILD 患者的免疫球蛋白 A 和免疫球蛋白 M 型抗线粒体抗体水平高于其他 RA 患者[17] [18]。IL-2 作为一种关键的细胞因子，参与机体的免疫调节过程，在 RA-ILD 中，IL-2 水平的异常变化反映了免疫炎症反应的失衡。活化的 T 淋巴细胞分泌 IL-2，IL-2 能促进 NK 细胞活化，增加 B 细胞生成并分泌大量抗体，促进免疫应答[19]。这些自身抗体在肺组织中形成免疫复合物，激活补体系统，引发免疫炎症反应，导致肺泡上

皮细胞和肺间质细胞的损伤,为肺纤维化的发生奠定基础。Cao SX 等人的研究发现,与 RA 不伴有 ILD 患者和健康人群相比,RA-ILD 中 sCD25 (IL-2 的多肽亚基之一)显著升高[20]。然而,国内外关于 IL-2 水平与 RA-ILD 关联性的研究仍较少,未来需要更大样本的前瞻性研究。研究表明,RF 和免疫球蛋白结合生成免疫复合物,这类复合物不仅在关节处沉积,还可能在肺间质沉积,从而引发 ILD [21],在一项马来西亚多民族队列研究中,RF 阳性被确定为 RA-ILD 发展的独立预测因素[22],这表明 RF 可能参与了 RA-ILD 的发生和发展进程。然而,也有研究表达了不同的意见,聂艳聪等人的回顾性分析发现,RF 在 RA-ILD 和 RA 组间比较无统计学意义[23]。我们的研究中发现 RF 在 RA 与 RA-ILD 组间比较有差异,但 RF 不是 RA-ILD 的独立影响因素,可能与纳入样本量偏小有关。关于来氟米特的应用目前仍存在争议。有研究指出,来氟米特有加速 ILD 病情进展的风险[24]。然而,近年来也有临床研究表明,RA-ILD 患者在来氟米特治疗后有一定获益[25]。未来还需要进一步研究验证来氟米特对肺间质病变的影响。

本研究存在以下不足之处:研究样本量较小,仅基于单中心的研究数据,可能存在地域性差异,难以代表 RA 人群的广泛特征;采用回顾性研究,在选择纳入对象时可能受多种因素的影响,导致选择偏倚;未充分考虑临床相关因素对 RA-ILD 发展的影响,比如疾病严重程度、治疗方案的差异性等。下一步可扩大样本规模,开展多中心前瞻性研究,根据临床表现、HRCT、肺功能等综合表现对 ILD 病变进行严重程度分级,将治疗方案及相关药物的使用时间纳入分析,并监测患者的预后情况。在临床工作中,应及时监测患者的肺部表现,关注实验室指标变化,实现早期发现,早期治疗。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Lin, Y., Anzaghe, M. and Schülke, S. (2020) Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, **9**, Article 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- [2] Wu, D., Luo, Y., Li, T., Zhao, X., Lv, T., Fang, G., et al. (2022) Systemic Complications of Rheumatoid Arthritis: Focus on Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1051082. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082>
- [3] Fazeli, M.S., Khaychuk, V., Wittstock, K., Han, X., Crockett, G., Lin, M., et al. (2021) Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Epidemiology, Risk/Prognostic Factors, and Treatment Landscape. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 1108-1118. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/h9tc57>
- [4] Hyldgaard, C., Hilberg, O., Pedersen, A.B., Ulrichsen, S.P., Løkke, A., Bendstrup, E., et al. (2017) A Population-Based Cohort Study of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Comorbidity and Mortality. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1700-1706. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138>
- [5] Kronzer, V.L., Huang, W., Dellaripa, P.F., Huang, S., Feathers, V., Lu, B., et al. (2020) Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *The Journal of Rheumatology*, **48**, 656-663. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200863>
- [6] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [7] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C.C., Inoue, Y., Johkoh, T., et al. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399st>
- [8] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组, 国家风湿病数据中心. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(8): 558-565.
- [9] Figus, F.A., Piga, M., Azzolin, I., McConnell, R. and Iagnocco, A. (2021) Rheumatoid Arthritis: Extra-Articular Manifestations and Comorbidities. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102776. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776>

- [10] Raimundo, K., Solomon, J.J., Olson, A.L., Kong, A.M., Cole, A.L., Fischer, A., *et al.* (2018) Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *The Journal of Rheumatology*, **46**, 360-369. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171315>
- [11] Restrepo, J.F., del Rincón, I., Batafarano, D.F., Haas, R.W., Doria, M. and Escalante, A. (2015) Clinical and Laboratory Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1529-1536. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8>
- [12] Murtha, L.A., Morten, M., Schuliga, M.J., Mabotuwana, N.S., Hardy, S.A., Waters, D.W., *et al.* (2019) The Role of Pathological Aging in Cardiac and Pulmonary Fibrosis. *Aging and Disease*, **10**, 419-428. <https://doi.org/10.14336/ad.2018.0601>
- [13] Lai, N., Jia, W., Wang, X., Luo, J., Liu, G., Gao, C., *et al.* (2019) Risk Factors and Changes of Peripheral NK and T Cells in Pulmonary Interstitial Fibrosis of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Canadian Respiratory Journal*, **2019**, Article ID: 7262065. <https://doi.org/10.1155/2019/7262065>
- [14] Akiyama, M. and Kaneko, Y. (2022) Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment Strategy for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 103056. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103056>
- [15] Kamiya, H. and Panloui, O.M. (2021) Systematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease Related to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (CCP) Antibody. *BMJ Open*, **11**, e040465. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040465>
- [16] 李发科, 罗杰, 甘德露, 唱凯, 陈鸣. miR-155 和 SOCS6 在结核感染鉴别诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(7): 751-757.
- [17] England, B.R., Duryee, M.J., Roul, P., Mahajan, T.D., Singh, N., Poole, J.A., *et al.* (2019) Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts and Antibody Responses in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1483-1493. <https://doi.org/10.1002/art.40900>
- [18] Aripova, N., Thiele, G.M., Duryee, M.J., Hunter, C.D., Yang, Y., Roul, P., *et al.* (2024) Antibodies to Malondialdehyde-Acetaldehyde Adduct Are Associated with Prevalent and Incident Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in us Veterans. *Arthritis & Rheumatology*, **76**, 1353-1363. <https://doi.org/10.1002/art.42916>
- [19] Xu, H., Tan, X., Kong, Y., Huang, Y., Wei, Z. and Ye, X. (2022) Microwave Ablation of Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Changes Plasma Levels of Cytokines IL-2 and IFN- γ . *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **18**, 532-544. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_211_22
- [20] Cao, S., Liu, X., Li, Y., Yang, Y., Cai, X., Cong, S., *et al.* (2023) Serum SCD25 Is an Indicator for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **42**, 633-641. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/3iqvk3>
- [21] 吴少麟, 廖燕飞, 夏汝年, 李立荣. RF、抗 CCP 抗体对类风湿关节炎患者并发心血管疾病的影响分析[J]. 系统医学, 2022, 7(4): 21-25.
- [22] Gaik, O.S., Jen, D.H., Hamid, Z.A., Aziz, A.A. and Wong, N.I. (2022) Predictors and Radiological Characteristics of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in a Multi-Ethnic Malaysian Cohort. *Medical Journal of Malaysia*, **77**, 292-299.
- [23] 聂艳聪, 尹梅林, 王晓霞, 仇丽霞. 类风湿关节炎相关间质性肺疾病的影响因素分析: 一项基于潜在类别分析的研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(2): 146-153.
- [24] Sawada, T., Inokuma, S., Sato, T., Otsuka, T., Saeki, Y., Takeuchi, T., *et al.* (2009) Leflunomide-Induced Interstitial Lung Disease: Prevalence and Risk Factors in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **48**, 1069-1072. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep052>
- [25] Conway, R., Low, C., Coughlan, R.J., O'Donnell, M.J. and Carey, J.J. (2016) Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Rheumatology*, **43**, 855-860. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150674>