

类风湿关节炎相关间质性肺病的危险因素分析

李玉婷¹, 曾治平^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院全科医学科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

摘要

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性滑膜炎、血管翳形成和骨关节破坏为主要病理特征的系统性自身免疫病。类风湿关节炎相关间质性肺病(rheumatoid arthritis-associated Interstitial lung disease, RA-ILD)是其肺部受累最常见的表现形式。ILD早期以间质性炎症为主, 晚期则进展为肺纤维化, 最终可导致呼吸功能衰竭甚至死亡, 显著影响患者的发病与死亡风险。由于RA-ILD起病隐匿, 早期识别其危险因素对预防该并发症具有重要意义。本文就近年来RA-ILD相关危险因素的研究进展作一综述。

关键词

类风湿关节炎, 间质性肺病, 危险因素

Analysis of Risk Factors for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease

Yuting Li¹, Zhiping Zeng^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: September 27, 2025; accepted: October 21, 2025; published: October 28, 2025

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized pathologically by chronic

*通讯作者。

文章引用: 李玉婷, 曾治平. 类风湿关节炎相关间质性肺病的危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2511-2517. DOI: 10.12677/acm.2025.15103038

synovitis, pannus formation, and destruction of bones and joints. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD) represents the most common form of pulmonary involvement in RA. In its early stages, ILD is primarily characterized by interstitial inflammation, which progresses to pulmonary fibrosis in advanced phases, ultimately leading to respiratory failure and even death, significantly impacting patient morbidity and mortality risks. Due to its insidious onset, early identification of risk factors is of great importance for preventing this complication. This article reviews recent advances in the study of risk factors associated with RA-ILD.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Interstitial Lung Disease, 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

类风湿关节炎是一种以对称性炎症性多关节炎为主要表现的自身免疫病。除关节损害外,约40%的RA患者可出现关节外表现,涵盖肺部、心血管、肾脏、眼部、骨骼及神经系统等多个器官。其中,肺部是最常受累的器官之一,而ILD又是肺部并发症中最严重的一类[1]。RA-ILD的基本病理改变包括弥漫性肺实质病变、肺泡炎症及间质纤维化,组织学上可表现为淋巴细胞、组织细胞和嗜酸性粒细胞浸润,伴或不伴非干酪样肉芽肿形成。研究表明,RA-ILD患者的5年生存率仅为69.71%,显著低于风湿关节炎未合并间质性肺病(rheumatoid arthritis associated non Interstitial lung disease, RA-nonILD)患者[2]。因此,了解RA-ILD的危险因素有助于早期识别高危患者,及时干预以改善预后。

2. RA-ILD 人口学特征

2.1. 年龄

Lai等研究发现,RA-ILD患者的平均年龄高于不合并ILD的RA患者。RA-ILD好发于50~69岁人群,发病年龄越大,出现ILD的风险越高,高龄被认为是RA-ILD的独立危险因素[2]。年龄的增长不仅意味着疾病暴露时间延长,细胞衰老及再生能力下降也共同促进肺纤维化的进程。

2.2. 性别

尽管女性RA的发病率约为男性的3倍,但男性RA患者发生ILD的风险通常更高。多项研究证实,男性是RA-ILD的重要危险因素。杨焕丽等的一项Meta分析(纳入15篇文献)表明,男性发生RA-ILD的比值比(OR)为1.78。这种性别差异可能与性激素水平、吸烟率等因素有关[3]。

2.3. 吸烟史

吸烟是目前最明确且可干预的RA-ILD危险因素,与其发生和发展密切相关。吸烟可能通过诱导肺泡上皮细胞中肽氨酶表达,促进瓜氨酸化蛋白生成,进而诱发自身免疫紊乱及免疫耐受异常。Kronzer等研究发现,累计吸烟史 ≥ 25 包年的患者ILD发病率最高,吸烟达30包年或更长时间者发生RA-ILD风险增加6倍[4]。吸烟还可诱发和加剧关节病和肺损伤。此外,其他环境暴露如二氧化硅粉尘、金属粉尘等亦可能损伤肺部或诱发免疫异常。

3. RA-ILD 与 RA 疾病活动度、病程

3.1. 疾病活动度

高疾病活动度与 RA-ILD 的发生密切相关。DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)是目前国际公认的工具,通过综合 RA 患者的关节症状、炎症指标等来评估 RA 病情的活动程度。陈旭等研究显示,RA-ILD 组患者的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、DAS28 评分及肿胀关节数均高于 RA-nonILD 组。有研究显示, DAS28 每增加 1 个单位,ILD 的风险上升 35%。Sparks 等也指出,中高疾病活动度使 RA-ILD 风险增加 2 倍[5]。关节受累可作为全身炎症的标志,因此控制疾病活动及全身炎症水平对预防 ILD 的发生与发展至关重要。

3.2. 病程

多项研究一致表明,RA 病程与并发 ILD 的风险呈正相关,Gochuico BR 等发现,病程较长是 RA 患者累计肺部并发 ILD 的危险因素。RA 病程越长,提示疾病更长的暴露时间。一项基于 RA-ILD 发病率的研究显示,RA 患者在病程达 10 年、20 年及 30 年时,其 ILD 的累积发病率分别为 3.5%、6.3%以及 7.7%,进一步说明 RA 病程长,其继发 ILD 的可能性越大[2]。

4. RA-ILD 相关的实验室指标、遗传因素

4.1. 自身抗体

自身抗体是 RA 诊断的重要生物标志物,约 80%的 RA 患者存在自身抗体升高,其中最常见的包括类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)。Gudrun 等发现,合并肺实质异常的 RA 患者的支气管肺泡灌洗液中抗 CCP 抗体浓度较高,提示这类抗体可能在肺内合成。Li 等人研究显示,RF 阳性(尤其 IgM 型)是 ILD 发展的危险因素。Correia 等报道,抗 CCP 抗体滴度与 ILD 的发病率呈正相关,高、中、低和阴性滴度组的发病率分别为 10.3%、8.82%、4.92%和 1.90% [6]。Natalini 等对 2328 名退伍军人研究表明,与抗 CCP 抗体阴性受试者相比,抗 CCP 抗体高滴度阳性患者罹患 ILD 的风险更高,在分段线性样条模型中,RF 滴度大于 90 IU/ml 与 ILD 风险独立相关[7]。

4.2. 炎症指标

RA-ILD 以进行性肺纤维化和炎症为特征,炎症在其发病机制中发挥关键作用。CRP 是反映急性期炎症活动的指标,多项研究提示,高滴度阳性的 CRP 可作为预测 RA-ILD 风险增加的标志物,但 CRP 提示急性全身炎症,同时受多种因素影响,特异性较差。KL-6 是一种 MUC-1 黏蛋白,通常表达在人体 II 型肺泡上皮细胞表面,当肺泡基底膜受损时,II 型肺泡上皮细胞为了修复损伤而增生,从而导致 KL-6 的分泌增加,这对评估 RA 的活动性和预测病程有重要意义,因此 KL-6 被视为评价炎症和肺纤维化程度和活动性的重要标志物。杨金良等通过检测血清 KL-6 水平发现,与 RA 组相比,RA-ILD 组 KL-6 明显升高。Natalia 等研究发现,其他炎症指标,如 IL-1 α 、IL-6、IL-18、MCP-1/CCL2、MIP1 β (CCL4)和 SDF-1 α 值在 RA-ILD 患者中通常高于不伴 ILD 的 RA 患者[8]。

4.3. 肿瘤标志物

肿瘤标志物主要是指肿瘤细胞或其他细胞响应肿瘤组织合成和释放的生物活性物质,对评估恶性肿瘤的预后和严重程度具有价值。一项大样本多中心研究发现,碳水化合物抗原 CA125 (CA125)和 CA19-9、癌胚抗原(CEA)可作为特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者上皮损伤的生物标志物。

另据报道显示, 结缔组织病(CTD)相关 ILD 患者中 CA19-9 的表达增加, 且与一氧化碳的扩散能力(DLCO)呈负相关。郑慕晗等对 50 例 RA 患者的研究表明, RA-ILD 组血清 CA19-9、CA125 及 CEA 水平显著高于 RA-no-ILD 组。Sargin 等研究发现, CA125 升高与 RA 患者发生 ILD 的风险增加 6 倍相关[9]。

4.4. 遗传因素

遗传背景及其多态性在 RA 发病中起着重要作用。某些基因如人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因、MUC5B、SFTPC、RTEL1 和 TERX 的表达与 RA-ILD 密切相关。近期研究表明, HLA-DRB1*10:01:01、HLA-DQB1*04:01:01、HLA-DRB1*04:05:01 和 HLA-DPB1*02:01:02 与 RA 易感性高度相关, 且携带这些基因的患者抗 CCP 抗体及 RF 水平更高。Austin 等研究发现, MUC5B rs35705950 启动子变体与 ILD 发生风险增加超过 2 倍相关[10]。

5. RA-ILD 的临床症状、影像学特征

5.1. 临床症状

RA-ILD 起病隐匿, 早期症状多不典型, 多数 RA-ILD 患者以非肺部症状起病, 仅约 26.6% 的患者以 ILD 为首发症状。RA-ILD 患者常见的呼吸道症状包括呼吸困难和咳嗽, 但不少患者无明显症状, 此外, 关节症状可能导致活动受限, 从而掩盖劳累时呼吸困难的症状。陈旭等研究发现, 约 57.6% 的 RA-ILD 患者在确诊 ILD 时无呼吸道症状及相关体征, 43.7% 出现明显的呼吸道症状, 仅有 18.9% 的患者存在明显异常的 ILD 体征; 其中, 最常见的呼吸道症状为活动后胸闷、气短; 最常见 ILD 体征的是 Velcro 啰音或爆裂音, 与 SMOLEN 的研究结果一致。这表明若仅依据症状筛查, 将漏诊大量 RA-ILD 患者[5]。

5.2. 影像学特征

高分辨率 CT(HRCT)是诊断 RA-ILD 的金标准。目前研究证明, RA-ILD 的主要影像学特征包括磨玻璃影和网格影, 影像学类型以普通型间质性肺炎(UIP)最为常见。薛乐乐等研究显示, UIP 型 RA-ILD 占 61.0%, 非特异性间质性肺(NSIP)占 26.2%, 机化性肺炎(OP)占 2.8%。国内外研究均提示, UIP 型患者较 NSIP 患者的预后较差, 更易发生急性加重, 且对糖皮质激素治疗反应不佳。Chen J 等研究指出, 约 44% 无呼吸道症状的 RA 患者在 HRCT 上可表现为临床前 ILD(pILD)或肺间质异常(ILA)[11]。一旦出现明显呼吸困难症状, 常提示疾病已进入晚期。因此, 使用 HRCT 进行早期检查对 RA-ILD 患者的诊断、治疗及预后至关重要。

肺功能检查(PFT)可作为 RA-ILD 筛查、监测及随访的重要辅助工具, 通过检测肺通气功能和弥散功能, 可以在临床症状和影像学特征出现异常前早期筛查。ILD 常表现为限制性通气功能障碍伴弥散功能降低。Chai D 等研究表明, RA-ILD 组的用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV1)、一氧化碳弥散量(DLCO)及肺总量(TLC)的预测百分比显著较低[12]。尽管 PFT 被认为是筛查 RA-ILD 最敏感的方法, 然而, 在一项研究中, 约 80% 的 RA 患者观察到 DLCO 下降, 只有 5%~15% 的患者在肺活量测定中显示限制性通气功能障碍, 且除 ILD 外, 其他肺部疾病也可出现肺功能异常, 因此, PFT 对 ILD 的诊断缺乏特异性, 故不推荐作为 RA-ILD 患者的常规评估手段。

6. 改善病情抗风湿药

改善病情抗风湿药(DMARDs)类药物包括传统 DMARDs、生物 DMARDs (bDMARDs)和靶向 DMARDs (tDMARDs)。部分研究表明, 这些药物在治疗 RA 的同时可能会诱发或加重 ILD。常用的药物如甲氨蝶呤(MTX)和肿瘤坏死因子抑制剂(TNF- α 抑制剂)与 ILD 的关系尚存争议。MTX 是 RA 治疗的

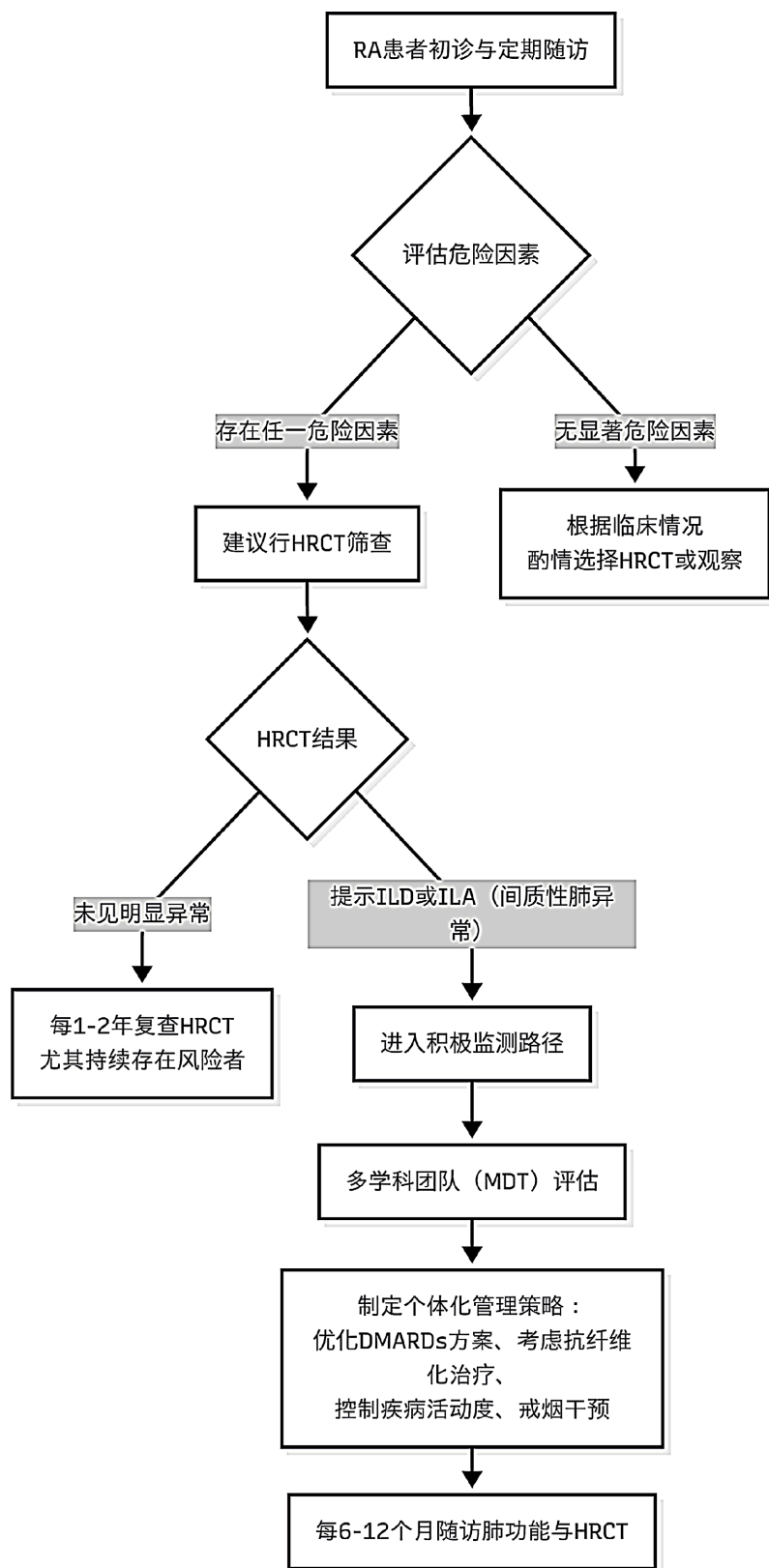


Figure 1. Screening and monitoring pathway for patients at risk of RA-ILD

图 1. RA-ILD 患者筛查流程

一线用药, Hironao 等人报道 MTX 可能与 RA-ILD 急性加重相关。然而, 也有部分研究显示, MTX 并未增加 RA-ILD 风险, 甚至可能延迟 ILD 的发生。TNF- α 是一种来源于单核吞噬细胞的细胞因子, 它可以通过促进 II 型肺泡上皮细胞的凋亡来抑制损伤的肺组织的修复, 并与其他因子和细胞相互作用参与肺纤维化的发病过程, 但其在 RA-ILD 中的作用机制尚不明确。虽有报道称 TNF- α 抑制剂可能导致 RA-ILD 快速严重进展, 但 W. G. Dixon 等研究表明, TNF- α 治疗后没有增加 RA-ILD 患者的死亡率[6]。JAK 抑制剂(如托法替布、巴瑞替尼)近年来广泛应用于 RA 治疗。Vincenzo 等的研究表明, 约 90% 的 RA-ILD 患者使用 JAK 抑制剂在后续 HRCT 中没有出现 ILD 进展, 且在观察期间 FVC 稳定, 与 Tardella 等一致[13]。但也有少数病例报告提出 JAK 抑制剂可能与快速进展的间质性肺炎有关, 但仍缺乏大样本前瞻性数据支持。但不论 DMARDs 对 ILD 风险的影响如何, 一旦确诊 RA-ILD, 尤其是表现为普通型间质性肺炎(UIP)型的患者, 应考虑使用抗纤维化药物如尼达尼布或吡非尼酮, 这些药物已证实可延缓肺功能下降。

7. 展望

综上所述, RA-ILD 起病隐匿且预后差, 早期识别高危人群并实施有效监测是改善预后的关键。基于前述多项危险因素, 可以对 RA 患者采取多层次、多步骤的筛查与监测(见图 1)。为进一步明确 RA-ILD 的发病机制并优化临床防治策略, 未来研究可以侧重以下方向: 1) 开展前瞻性大队列研究: 整合临床特征、生物标志物(如 KL-6、自身抗体)及遗传易感因素(如 MUC5B、HLA 基因型), 建立更精确的风险预测模型, 尤其注重验证基因-环境(如吸烟)、基因-药物间的协同作用及其量效关系; 2) 深入探讨 DMARDs 与 ILD 风险的关联机制, 利用真实世界数据与药物流行病学方法, 评估不同种类药物(如 JAK 抑制剂、利妥昔单抗)在 RA-ILD 发生、进展及急性加重中的作用, 并为临床用药选择提供高级别证据; 3) 推动针对抗纤维化药物在 RA-ILD 中应用的高质量随机对照试验, 明确其疗效、安全性及适用人群特征, 同时探索其与免疫抑制剂联合治疗的模式, 以期改善患者长期预后。

参考文献

- [1] 任婷婷, 李鸿斌. 超声在结缔组织病相关肺间质病变中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(2): 166-169, 173.
- [2] 丰建文, 吴玉枝. 基于 Lasso-Logistic 回归分析的类风湿性关节炎相关间质性肺病风险预测模型构建[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(11): 1638-1643.
- [3] 杨焕丽, 郭团茂, 刘茹. 类风湿性关节炎相关间质性肺病风险因素的 Meta 分析[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(26): 29-33, 122.
- [4] 王梦伟. 类风湿性关节炎相关间质性肺病的临床特征和危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2024.
- [5] 陈旭, 石蓉蓉, 郭东更. 类风湿性关节炎相关间质性肺病的临床特征及危险因素分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2023, 55(12): 1417-1421.
- [6] 李梦雪. 类风湿性关节炎相关间质性肺病临床特点及相关危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [7] Natalini, J.G., Baker, J.F., Singh, N., Mahajan, T.D., Roul, P., Thiele, G.M., *et al.* (2021) Autoantibody Seropositivity and Risk for Interstitial Lung Disease in a Prospective Male-Predominant Rheumatoid Arthritis Cohort of U.S. Veterans. *Annals of the American Thoracic Society*, **18**, 598-605. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202006-590oc>
- [8] Mena-Vázquez, N., Godoy-Navarrete, F.J., Lisbona-Montañez, J.M., Redondo-Rodríguez, R., Manrique-Ariza, S., Rioja, J., *et al.* (2023) Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6800. <https://doi.org/10.3390/ijms24076800>
- [9] Zheng, M., Lou, A., Zhang, H., Zhu, S., Yang, M. and Lai, W. (2021) Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA Are Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in the Chinese Population. *Rheumatology and Therapy*, **8**, 517-527. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00288-x>
- [10] 马杰桃. 类风湿关节炎合并间质性肺病的血清学特点及 KL-6 的临床应用价值分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2022.

-
- [11] 薛乐乐. 类风湿关节炎相关间质性肺病的影像学特征及相关危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西医科大学, 2024.
- [12] Chai, D., Sun, D., Wang, Y., Song, Y., Wu, N. and Ye, Q. (2023) Progression of Radiographic Fibrosis in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1265355. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1265355>
- [13] Venerito, V., Manfredi, A., Carletto, A., Gentileschi, S., Atzeni, F., Guiducci, S., *et al.* (2023) Evolution of Rheumatoid-Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in Patients Treated with JAK Inhibitors: A Retrospective Exploratory Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 957. <https://doi.org/10.3390/jcm12030957>