

类风湿关节炎合并肺间质疾病研究进展

吴博婧^{1*}, 刘荣清²

¹齐齐哈尔市第一医院风湿免疫一科, 黑龙江 齐齐哈尔

²宁夏医科大学总医院风湿免疫科, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月9日

摘要

RA是一种以累及小关节为主的对称性、破坏性慢性自身免疫性疾病, 累及关节、肺脏、心肌等多器官损害, 肺间质病变是肺部受累最常见的。RA的病理学机制是滑膜液中的炎症细胞、滑膜细胞在细胞因子的介导下在关节软骨表面堆积形成血管翳。血管翳会导致软骨和骨的破坏, 最终导致关节破坏, 甚至出现关节畸形。

关键词

类风湿关节炎, 肺间质疾病, 机制, 诊断, 治疗

Research Progress on Rheumatoid Arthritis Complicated with Interstitial Lung Disease

Bojing Wu^{1*}, Rongqing Liu²

¹Department of Rheumatology and Immunology I, The First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Heilongjiang

²Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 9, 2025

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a symmetrical and destructive chronic autoimmune disease mainly involving small joints, with damage to multiple organs such as joints, lungs, and heart muscles. Pulmonary interstitial disease is the most common manifestation of lung involvement. The pathological mechanism of RA is that inflammatory cells and synovial cells in the synovial fluid accumulate on the surface of articular cartilage to form pannus under the mediation of cytokines. Pannus leads to the destruction of cartilage and bone, ultimately resulting in joint destruction and even joint deformity.

*通讯作者。

文章引用: 吴博婧, 刘荣清. 类风湿关节炎合并肺间质疾病研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1316-1324.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123533

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Pulmonary Interstitial Disease, Mechanism, Diagnosis, Treatment

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

RA 是一种慢性自身免疫性疾病, 对患者的生活、健康和心理造成严重影响。因肺部有丰富的血管, 所以肺部更易累及, 尤其以 ILD 最常见。因诊断标准不同, RA 合并 ILD 的发病率存在一定的差异。虽然发病机制暂无定论, 但是可以通过细胞因子、生物标志物等研究对治疗 RA 合并 ILD 患者起到重要作用。本文结合文献, 对 RA 合并 ILD 患者发病机制、临床表现、辅助检查、生物标志物、治疗等方面做出阐述。

2. RA 的发病机制

RA 合并 ILD 的发病机制虽尚不明确。但是可以从遗传、细胞因子等多个方面对 RA 合并 ILD 进行阐述。

2.1. 遗传因素

MUC5B 是 IPF 发生的最强遗传危险因素[1]。编码粘蛋白 5BMUC5B 启动子变体 rs35705950 对于西方国家肺纤维化患者是非常常见的变体。有数据证明在亚洲患者中显 MUC5B 启动子变体 rs35705950 的风险等位基因与具 UIP 模式的相关[2]。

2.2. 细胞因子

2.2.1. IL-18

Mena-Vázquez N 等发现 RA 合并 ILD 的 IL-18 值高于对照组。这是唯一与 RA 合并 ILD 进展相关的细胞因子。虽然暂时没有证据证明这种细胞因子在 RA 合并 ILD 中的作用, 但是我们可能认为它与 RA 中更大的炎症和疾病的严重程度有关[3]。

2.2.2. IL-36 α and IL-36 γ

在国内外研究中, 中国人首先提出 IL-36 细胞因子可以识别 RA 患者中 ILD 存在的一种生物标志物。它的发病机制尚未明确[4]。有证据表明 IL-36 可通过刺激成纤维细胞激活大量的细胞因子和趋化因子, 在这些细胞下会分泌胶原蛋白等, 经过反复的形成蛋白导致肺部纤维化形成[5]。

2.3. 免疫因素

2.3.1. 辅助性 T 细胞 17 (Thelp Cell, Th17)

CD4⁺的 T 淋巴细胞分成 Th1 细胞和 Th2。TH1 介导细胞免疫, 在 ILD 炎症起始和激化起到至关重要的作用。TH2 介导体液免疫, 促进炎症因子的激活, 形成纤维化的过程。Th17 细胞是 CD4⁺T 细胞的一个新发现的亚群[6]。Th17 细胞可促进肺纤维, 而 Treg 细胞能抑制慢性纤维化[7]。Th17/Treg 细胞两者的平衡打破会造成 ILD 产生。

2.3.2. 基质金属蛋白酶-7

基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase 7, MMP-7)具有分解细胞外基质中明胶和 FN 的能力。MMP-7 的发现为研究细胞外基质疾病治疗提供了新的线索。细胞外基质异常增加是由于 TIMP 与 MMP-7 平衡失调或它本身的失衡引起的, 这导致了肺泡结构的重建以及肺纤维化的发生[8]。此外, 药物相关并发症和感染性并发症可能导致 RA 患者发生 ILD [9]。

3. 诊断与预后标志物

3.1. 血清学

3.1.1. ACPA、RF、SP-A、SP-D

ACPA、RF 滴度越高, 说明 RA 合并 ILD 患者严重程度越重[10]。早期血清学阴性的 RA 患者的痰液中可找到 ACPA。瓜氨酸肽传递给 T 细胞, 导致 B 细胞活化, 因此产生 ACPA。ACPA 经过一系列炎症反应促进纤维化的形成[11]。SP-A、SP-D 是由 II 型肺泡细胞, 在发生肺纤维化时可以脱落下来的糖类结合蛋白[12]。李文坚等研究表明在 RF 合并 ILD 患者中经过治疗后进行随访, 患者 SP-A、SP-D 和 RF、抗 CCP 抗体水平较前降低, 说明这些抗体可以作为评估患者预后的实验室指标[13]。

3.1.2. KL-6

KL-6 属于一种名为 MUC1 的糖蛋白, 对于肺成纤维细胞, 具有促进纤维化和防止细胞死亡的功能[14]。KL-6 是来源于 II 型肺细胞和细支气管上皮细胞。KL-6 升高, 说明上皮细胞受损。它可评估 RA 合并 ILD 的疾病严重程度, 故研究中 UIP 患者较非 UIP 组 KL-6 高[15]。

3.1.3. PLR、LMR 和 NLR

血小板、中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞在 RA 免疫反应中发挥着重要的作用。根据 RA 的免疫发病机制是滑膜中淋巴细胞的大量浸润, 导致淋巴细胞的减少。故 PLR 和 NLR 增加和 LMR 的降低。上述肺泡灌洗液中的淋巴细胞增多, 表明肺组织的淋巴细胞增加。同时结合 PLR、LMR 和 NLR 能否区别 RA 和 RA 合并 ILD 需有待评估[16]。

3.1.4. 端粒

端粒为 DNA-蛋白质复合物。短的端粒会激活 DNA 损伤反应, 出现肺泡表面上皮细胞的损伤, 进入反复修复机制, 胶原纤维形成。因吸烟和高龄等危险因素存在, 端粒容易发生缩短导致纤维化[17]。极少数的家族遗传性的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)和端粒酶 RNA 的突变会导致端粒缩短[18]。我们需要探索端粒的长度, 这对肺纤维化患者预后和治疗有重要的意义。

3.1.5. 代谢组生物标志物

Furukawa H 等人发现一些代谢物(包括癸酸、甘油和吗啉)的血清水平在合并 ILD 的 RA 患者与对照组之前是不同的[19]。据报道, 百草枯中毒后在通过细胞膜外进入细胞内时, 需产生自由基会增加蛋白质和脂肪的代谢, 而葡萄糖代谢受到抑制。在用百草枯灌胃的大鼠中, 明显看出甘油水平升高, 氨基酸、D-半乳糖和癸酸水平下降, 这会导致 ILD, 表明 RA 合并 ILD 和百草枯诱导的 ILD 的共同机制[20]。

3.1.6. 内皮祖细胞(EPC)

根据 RA 的病理生理学可知, 通过局部内皮细胞反复凋亡增生导致滑膜血管数量增加。RA 滑膜内皮细胞及血管内皮生长因子构成滑膜炎的形成[21]。EPC 参与内皮组织修复。EPC 升高可能也代表了 RA 合并 ILD 患者的一种修复代偿机制[22]。

3.2. 影像学

3.2.1. 胸部 HRCT

胸部 HRCT 在诊断合并 ILD 具有极高的特异性。RA 合并 ILD 在 HRCT 表现形式为: 1) 磨玻璃密度影; 2) 网格状影; 3) 胸膜下弧线影; 4) 胸膜增厚; 5) 牵拉支气管扩张; 6) 蜂窝状囊腔。它可以根据影像学表现估计出患者的病理类型。CT 提供了预后分离, 最常观察到的模式是间质性肺炎(Usually Interstitial Pneumonia, UIP), 纤维化占主导地位。非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)是第二常见的模式, 其特征是纤维化均匀分布并伴有炎症。其他的炎症模式, 包括组织性肺炎和淋巴细胞性间质性肺炎, 较少被观察到[23]。UIP 通常表现为蜂窝状影, 非 UIP 表现为磨玻璃密度影、实变影[24]。既往观察肺内病灶的大小根据肉眼识别, 随着时代的发展, 人们可以根据密度直方图和密度阈值法通过作直方图或通过计算病变的面积、体积等方法更直观地评估患者病情。现在随着计算机技术的提高, 纹理分析法进入人们的视野。它通过获得肺纹理特征, 更好的评估 ILD 的肺功能, 继而能够得知 RA 合并 ILD 患者病情严重程度[25]。它还可以评估患者能否行肺穿刺活检。临床医师可在胸部 HRCT 的指导下, 在肺临近胸膜的周边行肺穿刺活检[26]。

3.2.2. BALF

BALF 淋巴细胞增多可能与 IPF 相关, 它提供了肺泡间隔慢性炎症的组织病理学证据, 并证实了早期报道, IPF 患者亚群可能予以激素治疗而病情改善[27]。BAL 中性粒细胞增多能够反映慢性纤维化间质性肺疾病(chronic fibrosing interstitial lung disease, CF-ILDs)肺急性炎症破坏, 可以作为预测患者病情进展[28]。

3.2.3. 超声检查

LUS 对于 RA 合并 ILD 具有高灵敏度。在 ILD 患者中的高敏感性达到 92% [29], 但是同时它的弱点是低特异性。Santos-Moreno P 等研究表明特异性受到假阳性率的影响(特异性为 14%) [30]。也有其他研究表明特异性可达 70%以上。B 线可由水肿和纤维化同时引起。在排除肺部感染、肺水肿等情况下, 可以采用 LUS 观察 B 线。Mena-Vázquez N 等研究结果示 RA 合并 ILD 患者比 RA 的患者有更多的 B 线[31]。

3.2.4. 超极化氦气磁共振检查

近几年磁共振发展迅速, 除了与 HRCT 一样具备高的准确性和敏感度, 还直接肺通气成像。以无创的方式吸入惰性气体使其在肺气腔、间质屏障组织和毛细血管中快速成像。将它与肺功能更好的结合起来, 更好的评估肺部受累情况[32]。超极化氦气磁共振检查可以作为 IPF 进展评估的早期指标, 该技术为 IPF 的诊断以及治疗方案的准确性提供了全新的技术支撑[33]。

3.2.5. 电子听诊

最新的技术之一是电子听诊。魔术贴声音探测器的 P 率: 83.9%, 特异性: 76.9%, 灵敏度: 93.2%。而假阳性病例为 18/78。魔术贴声音探测器检测 ILD 的诊断准确率高于肺功能和胸部 X 线检查。风湿病学家对 ILD 患者使用魔术贴声音探测器正确识别了湿啰音的患者占 93.2%, 但在 34.2%的无 ILD 患者中也检测到了湿啰音这可以证明一些假阳性病例是合理的, 很可能是由于瞬态条件。另一种可能的解释是在用于研究的 HRCT 之后出现 ILD。例如, 在具有明显假阳性结果的患者中, 10 个月后重复进行 HRCT 可突出显示存在先前评估中不可见的初始 ILD [34]。

3.2.6. 肺功能

肺功能检查诊断 ILD 的敏感性为 59%~100%, 特异性为 61%~83%。已发现 DLCO 降低与 HRCT 中 ILD 的存在之间存在关联。DLCO 的降低被发现是最敏感的改变[35]。HRCT 已被证明是最敏感的技术。

在肺功能检查中, DLCO 的降低一直是检测 ILD 的最敏感参数。其他方法, 如电子听诊、生物标志物和肺部超声, 可以定位为筛查 ILD 的新兴方法, 但需要更多的研究来了解它们在更大的、未经选择的 RA 患者群体中的真正价值。大多数 RA 患者只有在出现咳嗽咳痰、胸闷气短等症状时才进行影像学检查, 这样会延误诊治。临床医师需要根据病史和实验室检查评估患者是否有行影像学检查的必要。

4. 临床表现

大多数患者早期可能没有呼吸系统症状, 主要以 RA 表现为主, 如晨僵、关节肿胀、关节疼痛等为主, 渐渐患者出现干咳, 胸闷气短, 严重者静息状态或活动时出现呼吸困难。在肺部听诊时可闻及爆裂音(Velcro 啰音)。

5. 肺活检

肺活检为组织病理学诊断提供了金标准[36]。但是肺活检属侵入性手术, 因此为很多病人所排斥。HRCT 具有与 UIP 的组织病理学特征具有高度相关性。

6. 治疗

6.1. 糖皮质激素和免疫抑制剂

6.1.1. 糖皮质激素

糖皮质激素作为治疗 ILD 的一线用药。它可以单独使用, 也可以减少剂量联合免疫抑制剂治疗。李杨等数据分析结缔组织病肺间质病变人群中应用激素加环磷酰胺治疗后, 56.7%患者胸部 HRCT 病变吸收好转。少部分患者未见明显变化或者恶化[37]。

6.1.2. 免疫抑制剂

DMARDs 包括硫酸羟氯喹、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特等。本文中 ILD 患者较少应用甲氨蝶呤治疗, 治疗好转率 50%。因甲氨蝶呤具有肺毒性, 在合并 ILD 时, 可能将糖皮质激素作为首选。但 Juge、Kiely P 等提出使用甲氨蝶呤与 RA 患者发生 ILD 的风险增加无关, 并可能导致 RA 合并 ILD 的延迟发作[38][39]。在 RA 合并 ILD 队列中, 接受甲氨蝶呤治疗的患者比未接受甲氨蝶呤治疗的患者生存率更高, 预后较好。在肺部间质化不严重的情况下, 治疗的目的应该是控制 RA, 当甲氨蝶呤是治疗的一部分时, 予以患者个体化治疗决定是否停药。因此, 可以适当推荐 RA 合并 ILD 患者使用甲氨蝶呤治疗[40]。对于临床医师应用甲氨蝶呤时可根据个体化和疾病的活动程度决定。文献报道, 来氟米特通过促进由肺上皮细胞产生的肺肌成纤维细胞诱导的肺纤维化[41]。Cavagna L 等文献提及实验动物模型证明, 单独使用来氟米特会诱导肺纤维化产生, 但当在促纤维化环境中使用来氟米特时会加重肺纤维化, 如既往肺纤维化形成的患者[42]。未来应用 DMARDs 需谨慎, 我们可以在 ILD 患者中联合糖皮质激素使用 DMARDs。Li L 的回顾性分析将无论单用 DMARDs 还是两个 DMARDs 联合使用都与 ILD 的发生之间没有相关性[43]。白芍总苷是一种植物药制剂, 可以降低 CRP、RF 等血清学指标和细胞因子, 并且可以改善呼吸困难、气短等症状[44]。它们为中医治疗 RA 合并 ILD 患者提供有利的依据。

6.2. 生物制剂

生物制剂有 TNF- α 抑制剂、IL-6 拮抗剂以及小分子靶向治疗药物。TNF- α 会破坏骨和关节软骨, 因此针对这个靶点产生 TNF- α 抑制剂。TNF- α 抑制剂主要包括英夫利西单抗、依那西普和阿达木单抗等。抗 TNF- α 疗法可抑制炎性细胞凋亡, 可能导致促纤维化状态[45]。Huang Y 等病例报告分析表明病程长、女性的 RA 患者使用抗 TNF- α 疗法对 ILD 恶化[46]。综上所述, 病史长的患者可能使用抗 TNF- α 疗法对

ILD 恶化。非 TNF- α , 托珠单抗是抗 IL-6 受体单克隆抗体。Dougados M 等实验研究发现托珠单抗单药治疗不亚于托珠单抗联合甲氨蝶呤, 这表明托珠单抗作为单药治疗可能比 TNF 抑制剂更有效地抑制疾病活动[47]。Janus 激酶抑制剂(Janus-kinases inhibitors, JAKi)巴瑞替尼渐渐应用在临床, 研究报道服用此药的 RA 合并肺间质纤维化患者经过 18 月随访 HRCT 多数患者趋于稳定, 部分患者得到改善, 而部分患者出现恶化。在肺功能方面, 平均 FVC 和 DLCO 保持稳定, 尽管在超过三分之二的队列中观察到 DLCO 的稳定性或改善, 但随访结束时的平均 DLCO 显著降低。

6.3. 抗肺纤维化药物

吡非尼酮可以抑制患者机体中的转化生长因子、肿瘤坏死因子和炎症因子合成, 从而能够抑制患者成纤维化的过程, 对于纤维化治疗效果极佳[48]。但是长期使用抗肺纤维化药物会有一些不良反应。尼达尼布和吡非尼酮均能降低 FVC 下降。

6.4. 静脉注射免疫球蛋白

高浓度的 IgG 可通过单核细胞和巨噬细胞发挥抗炎作用。可以诱导 IgG 的分泌, 对 B 淋巴细胞独特亚群产生各种自身和非自身抗原反应。从而控制致病性自身抗体[49]。Shen X 研究中合并 ILD 的 RA 患者使用免疫球蛋白静脉注射后炎症指标下降和影像学检查改善具有统计学差异, 说明该治疗方法对 RA 合并 ILD 有限, 且根据其研究无不良反应[50]。

6.5. 肺移植

为改善肺纤维化晚期患者的生存率, 普胸外科大夫可以选择肺移植进行治疗。ILD 是目前全球最常见的肺移植适应症。肺移植后的生存率与年龄呈负相关, 单肺移植在老年患者中可能较双肺移植是一个可行的选择[51]。可能是由于移植后的免疫抑制, 很少见肺同种异体移植中复发[52]。

7. 结语

综上, 对 RA 合并 ILD 的预测、诊断中, 细胞因子、生物标志物、自身抗体等发挥重要的作用。RA 合并 ILD 的患者遇到怀疑患者有肺间质疾病, 应详细询问患者病史, 争取做到不漏诊或误诊。必要时肺活检检查, 早期诊断、早期干预, 最终解决患者的疾病需求, 提高生活质量。

参考文献

- [1] Seibold, M.A., Wise, A.L., Speer, M.C., Steele, M.P., Brown, K.K., Loyd, J.E., *et al.* (2011) A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1503-1512. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1013660>
- [2] Joo, Y.B., Ahn, S.M., Bang, S., Park, Y., Hong, S.J., Lee, Y., *et al.* (2022) MUC5B Promoter Variant rs35705950, Rare but Significant Susceptibility Locus in Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease with Usual Interstitial Pneumonia in Asian Populations. *RMD Open*, **8**, e002790. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002790>
- [3] Mena-Vázquez, N., Godoy-Navarrete, F.J., Lisbona-Montañez, J.M., Redondo-Rodríguez, R., Manrique-Arija, 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>
- [4] Zheng, W., Hu, X., Zou, M., Hu, N., Song, W., Wang, R., *et al.* (2022) Plasma IL-36 α and IL-36 γ as Potential Biomarkers in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study in the Chinese Population. *Inflammation*, **46**, 285-296. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01733-x>
- [5] Elias, M., Zhao, S., Le, H.T., Wang, J., Neurath, M.F., Neufert, C., *et al.* (2021) IL-36 in Chronic Inflammation and Fibrosis—Bridging the Gap? *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e0229997. <https://doi.org/10.1172/jci144336>
- [6] 李敏, 郭毅飞, 李雪峰, 等. Th17/Treg 细胞平衡在类风湿关节炎相关性肺间质疾病发病机制中的作用[J]. 海南医学, 2017, 28(22): 3630-3634.

- [7] 蔡清, 倪春辉. Treg 与 Th17 细胞在肺炎与肺纤维化中作用的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志. 2014, 32(1): 75-78.
- [8] 曹赛霞, 李晖云, 曹艳玲, 等. MMP-7、OPN 与类风湿关节炎肺间质病患者相关性的分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(11): 1368-1370.
- [9] O'Dwyer, D.N., Armstrong, M.E., Cooke, G., Dodd, J.D., Veale, D.J. and Donnelly, S.C. (2013) Rheumatoid Arthritis (RA) Associated Interstitial Lung Disease (ILD). *European Journal of Internal Medicine*, **24**, 597-603. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.07.004>
- [10] 李慧, 高惠英. 类风湿关节炎合并间质性肺疾病的发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(35): 58-61.
- [11] De Zorzi, E., Spagnolo, P., Cocconcelli, E., Balestro, E., Iaccarino, L., Gatto, M., et al. (2022) Thoracic Involvement in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: Pathogenesis and Management. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **63**, 472-489. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08926-0>
- [12] 陈石, 陈静, 魏瑜, 等. 特发性肺纤维化患者肺泡灌洗液和血清中 NapsinA、KL-6、SP-A、SP-D 表达的意义及与肺功能相关性[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 565-569.
- [13] 李文坚, 吴敬昌, 杜家敏, 等. RF、抗 CCP 抗体、SP-A 以及 SP-D 对类风湿关节炎合并间质性肺病的预测价值[J]. 系统医学, 2023, 8(2): 25-29.
- [14] Amigues, I., Ramadurai, D. and Swigris, J.J. (2019) Current Perspectives on Emerging Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, **11**, 229-235. <https://doi.org/10.2147/oarr.s166070>
- [15] Kim, H.C., Choi, K.H., Jacob, J. and Song, J.W. (2020) Prognostic Role of Blood KL-6 in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE*, **15**, e0229997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229997>
- [16] Chen, Q., Chen, D., Xu, X., Liu, Y., Yin, T. and Li, D. (2019) Platelet/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte, and Neutrophil/Lymphocyte Ratios as Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medical Science Monitor*, **25**, 6474-6481. <https://doi.org/10.12659/msm.916583>
- [17] Armanios, M.Y., Chen, J.J., Cogan, J.D., Alder, J.K., Ingersoll, R.G., Markin, C., et al. (2007) Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **356**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1056/nejmoa066157>
- [18] Matson, S., Lee, J. and Eickelberg, O. (2020) Two Sides of the Same Coin? A Review of the Similarities and Differences between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2002533. <https://doi.org/10.1183/13993003.02533-2020>
- [19] Furukawa, H., Oka, S., Shimada, K., Okamoto, A., Hashimoto, A., Komiya, A., et al. (2020) Serum Metabolomic Profiling in Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Lung Disease: A Case-Control Study. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 599794. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.599794>
- [20] Wang, Z., Ma, J., Zhang, M., Wen, C., Huang, X., Sun, F., et al. (2015) Serum Metabolomics in Rats after Acute Paraquat Poisoning. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **38**, 1049-1053. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00147>
- [21] Jodon de Villeroché, V., Avouac, J., Ponceau, A., Ruiz, B., Kahan, A., Boileau, C., et al. (2010) Enhanced Late-Outgrowth Circulating Endothelial Progenitor Cell Levels in Rheumatoid Arthritis and Correlation with Disease Activity. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, Article No. R27. <https://doi.org/10.1186/ar2934>
- [22] Pulito-Cueto, V., Remuzgo-Martínez, S., Genre, F., Mora-Cuesta, V.M., Iturbe-Fernández, D., Fernández-Rozas, S., et al. (2020) Endothelial Progenitor Cells as a Potential Biomarker in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 4098. <https://doi.org/10.3390/jcm9124098>
- [23] Khan, T., Jose, R.J., Renzoni, E.A. and Mouyis, M. (2021) A Closer Look at the Role of Anti-CCP Antibodies in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Bronchiectasis. *Rheumatology and Therapy*, **8**, 1463-1475. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00362-4>
- [24] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.
- [25] 王璐, 祁彦聪, 杨晓光. 类风湿性关节炎相关间质性肺疾病的 CT 定量评估研究综述[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(4): 10-13.
- [26] 林莉, 张光峰, 张晓, 等. 结缔组织病肺间质病变的临床、影像和病理诊断[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(4): 272-277.
- [27] Watters, L.C., Schwarz, M.I., Cherniack, R.M., et al. (1987) Pretreatment Bronchoalveolar Lavage Cellular Constituents and Their Relationships with Lung Histopathology and Clinical Response to Therapy. *American Review of Respiratory Disease*, **135**, 696-704.
- [28] Shadrach, B.J., Dutt, N., Elhence, P., Banerjee, M., Chauhan, N.K., Jalandra, R.N., et al. (2023) Clinical Utility of

- Bronchoalveolar Lavage Neutrophilia and Biomarkers for Evaluating Severity of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Cureus*, **15**, e42162. <https://doi.org/10.7759/cureus.42162>
- [29] Vizoli, L., Ciccarese, F., Forti, P., Chiesa, A.M., Giovagnoli, M., Mughetti, M., *et al.* (2016) Integrated Use of Lung Ultrasound and Chest X-Ray in the Detection of Interstitial Lung Disease. *Respiration*, **93**, 15-22. <https://doi.org/10.1159/000452225>
- [30] Santos-Moreno, P., Linares-Contreras, M.F., Rodríguez-Vargas, G., Rodríguez-Linares, P., Mata-Hurtado, A., Ibatá, L., *et al.* (2024) Usefulness of Lung Ultrasound as a Method for Early Diagnosis of Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, **16**, 9-20. <https://doi.org/10.2147/oarr.s441720>
- [31] Mena-Vázquez, N., Jimenez-Núñez, F.G., Godoy-Navarrete, F.J., Manrique-Arija, S., Aguilar-Hurtado, M.C., Romero-Barco, C.M., *et al.* (2021) Utility of Pulmonary Ultrasound to Identify Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **40**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05655-1>
- [32] Mammarrappallil, J.G., Rankine, L., Wild, J.M. and Driehuys, B. (2019) New Developments in Imaging Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Hyperpolarized Xenon Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Thoracic Imaging*, **34**, 136-150. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000392>
- [33] 薛乐乐. 类风湿关节炎相关间质性肺疾病的 CT 与 MRI 应用进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2023, 46(5): 556-561.
- [34] Manfredi, A., Cassone, G., Cerri, S., Venerito, V., Fedele, A.L., Trevisani, M., *et al.* (2019) Diagnostic Accuracy of a Velcro Sound Detector (VECTOR) for Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Patients: The Inspirate Validation Study (Interstitial Pneumonia in Rheumatoid Arthritis with an Electronic Device). *BMC Pulmonary Medicine*, **19**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0875-x>
- [35] Garrote-Corral, S., Silva-Fernández, L., Seoane-Mato, D., Guerra-Rodríguez, M., Aburto, M., Castañeda, S., *et al.* (2022) Screening of Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Reumatología Clínica (English Edition)*, **18**, 587-596. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.07.002>
- [36] Iqbal, K. and Kelly, C. (2015) Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Perspective Review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **7**, 247-267. <https://doi.org/10.1177/1759720x15612250>
- [37] 李杨, 桂明, 李英, 等. 结缔组织病肺间质病变的临床特点及治疗效果分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(5): 714-716.
- [38] Kiely, P., Busby, A.D., Nikiphorou, E., Sullivan, K., Walsh, D.A., Creamer, P., *et al.* (2019) Is Incident Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease Associated with Methotrexate Treatment? Results from a Multivariate Analysis in the ERAS and ERAN Inception Cohorts. *BMJ Open*, **9**, e028466. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466>
- [39] Juge, P.A., Lee, J.S., Lau, J., *et al.* (2021) Methotrexate and Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2000337.
- [40] Rojas-Serrano, J., Herrera-Bringas, D., Pérez-Román, D.I., Pérez-Dorame, R., Mateos-Toledo, H. and Mejía, M. (2017) Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease (RA-ILD): Methotrexate and the Severity of Lung Disease Are Associated to Prognosis. *Clinical Rheumatology*, **36**, 1493-1500. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3707-5>
- [41] Namba, T., Tanaka, K., Ito, Y., Hoshino, T., Matoyama, M., Yamakawa, N., *et al.* (2010) Induction of EMT-Like Phenotypes by an Active Metabolite of Leflunomide and Its Contribution to Pulmonary Fibrosis. *Cell Death & Differentiation*, **17**, 1882-1895. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.64>
- [42] Cavagna, L., Monti, S., Grosso, V., Boffini, N., Scorletti, E., Crepaldi, G., *et al.* (2013) The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 759760. <https://doi.org/10.1155/2013/759760>
- [43] Li, L., Liu, R., Zhang, Y., Zhou, J., Li, Y., Xu, Y., *et al.* (2019) A Retrospective Study on the Predictive Implications of Clinical Characteristics and Therapeutic Management in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1457-1470. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04846-1>
- [44] 段然, 吴沅皞, 刘维, 等. 白芍总苷治疗类风湿关节炎合并肺间质疾病的临床疗效及患者肺功能变化[J]. 山东医药, 2019, 59(22): 48-50.
- [45] Sen, S., Jordan, K., Boes, T.J. and Peltz, C. (2012) Infliximab-Induced Nonspecific Interstitial Pneumonia. *The American Journal of the Medical Sciences*, **344**, 75-78. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31824c07e8>
- [46] Huang, Y., Lin, W., Chen, Z., Wang, Y., Huang, Y. and Tu, S. (2019) Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitors on Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: Angel or Demon? *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2111-2125. <https://doi.org/10.2147/dddt.s204730>
- [47] Dougados, M., Kissel, K., Sheeran, T., Tak, P.P., Conaghan, P.G., Mola, E.M., *et al.* (2013) Adding Tocilizumab or Switching to Tocilizumab Monotherapy in Methotrexate Inadequate Responders: 24-Week Symptomatic and Structural Results of a 2-Year Randomised Controlled Strategy Trial in Rheumatoid Arthritis (Act-Ray). *Annals of the Rheumatic*

- Diseases*, **72**, 43-50. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201282>
- [48] 王萍. 类风湿关节炎合并肺间质纤维化采用吡非尼酮治疗效果及预后观察[J]. 中国保健营养, 2020, 30(29): 75.
- [49] Durandy, A., Kaveri, S.V., Kuijpers, T.W., Basta, M., Miescher, S., Ravetch, J.V., *et al.* (2009) Intravenous Immoglobulins—Understanding Properties and Mechanisms. *Clinical and Experimental Immunology*, **158**, 2-13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x>
- [50] Shen, X. and Wang, F. (2023) The Additional Treatment Value of Immunoglobulin for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Complicated with Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-Matched Pilot Study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **26**, 1745-1750. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14808>
- [51] Leong, S.W., Bos, S., Lordan, J.L., Nair, A., Fisher, A.J. and Meachery, G. (2023) Lung Transplantation for Interstitial Lung Disease: Evolution over Three Decades. *BMJ Open Respiratory Research*, **10**, e001387. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001387>
- [52] Kapnadak, S.G. and Raghu, G. (2021) Lung Transplantation for Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Review*, **30**, Article ID: 210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>