



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

甲氨蝶呤与类风湿关节炎相关性间质性肺病的关系研究

何姣姣¹, 殷松楼², 殷寒秋²

【摘要】 背景 间质性肺病 (ILD) 是一种严重的类风湿关节炎 (RA) 的关节外表现。甲氨蝶呤 (MTX) 是 RA 的一线治疗药物, 其能有效降低疾病活动度和死亡率。然而, 在 RA 患者中使用 MTX 是否会增加类风湿关节炎相关性间质性肺病 (RA-ILD) 的发生风险以及在 RA-ILD 患者中能否应用 MTX 尚存在争议。目的 分析 MTX 与 RA-ILD 的关系, 以为 RA-ILD 患者是否可以选择 MTX 治疗提供临床依据。方法 回顾性选取 2010 年 3 月至 2020 年 7 月在徐州医科大学附属医院风湿免疫科住院的 RA 患者 228 例为研究对象。根据患者首诊时是否为 RA-ILD 将其分为 A 组 (非 RA-ILD 患者, $n=122$) 和 B 组 (RA-ILD 患者, $n=106$)。根据患者是否服用 MTX, 将 A 组进一步分为 A1 亚组 (不服用 MTX, $n=30$) 和 A2 亚组 (服用 MTX, $n=92$), B 组进一步分为 B1 亚组 (不服用 MTX, $n=68$) 和 B2 亚组 (服用 MTX, $n=38$)。根据患者随访过程中 RA-ILD 发生情况, 将 A 组患者进一步分为 A3 亚组 (未发生 RA-ILD, $n=98$) 和 A4 亚组 [发生 RA-ILD (其中 A1 亚组 8 例、A2 亚组 16 例), $n=24$]。收集所有患者一般资料、A 组患者随访资料、B 组患者治疗前后 ILD 病变程度评分。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 A 组患者发生 RA-ILD 的影响因素; 采用 Log-rank 检验分析 A1 亚组和 A2 亚组患者的生存曲线。结果 生存曲线分析结果显示, A1 亚组与 A2 亚组患者累积无 RA-ILD 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 性别 [$OR=5.210$, $95\%CI (1.042, 26.049)$]、吸烟史 [$OR=8.267$, $95\%CI (1.926, 35.476)$] 是 A 组患者发生 RA-ILD 的独立影响因素 ($P < 0.05$); 服用 MTX [$OR=0.840$, $95\%CI (0.264, 2.674)$]、MTX 累积服用剂量 [$OR=1.001$, $95\%CI (0.999, 1.003)$] 不是 A 组患者发生 RA-ILD 的独立影响因素 ($P > 0.05$)。治疗后, B2 亚组患者 ILD 病变程度评分低于 B1 亚组 ($P < 0.05$); B2 亚组治疗后 ILD 病变程度评分低于本组治疗前 ($P < 0.05$)。结论 男性、有吸烟史是 RA 患者发生 RA-ILD 的危险因素, 而服用 MTX 与 RA 患者发生 RA-ILD 无关, 但 MTX 可减轻 RA-ILD 患者的 ILD 病变程度。

【关键词】 肺疾病, 间质性; 关节炎, 类风湿; 甲氨蝶呤

【中图分类号】 R 563.13 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.252

何姣姣, 殷松楼, 殷寒秋. 甲氨蝶呤与类风湿关节炎相关性间质性肺病的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (11): 52-57. [www.syxnf.net]

HE J J, YIN S L, YIN H Q. Relationship between methotrexate and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (11): 52-57.

Relationship between Methotrexate and Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease HE Jiaojiao¹, YIN Songlou², YIN Hanqiu²

1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: YIN Hanqiu, E-mail: 18052268297@189.cn

【Abstract】 **Background** Interstitial lung disease (ILD) is a serious extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). Methotrexate (MTX) is a first-line drug in the treatment of RA, it is effective in reducing disease activity and mortality. However, it is controversial whether the use of MTX in RA patients will increase the risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD) and whether MTX can be used in RA-ILD patients. **Objective** To analyze the relationship between MTX and RA-ILD, and to provide a clinical basis for selecting the medication of MTX in patients with RA-ILD. **Methods** A total of 228 RA patients hospitalized in the Department of Rheumatology and Immunology of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2010 to July 2020 were selected retrospectively. Patients were divided into group A (non-RA-ILD patients, $n=122$) and group B (RA-ILD patients, $n=106$) according to whether they were RA-ILD at the first visit. Group A was further divided into subgroup A1 (without MTX, $n=30$) and subgroup A2 (with MTX, $n=92$), and group B

was further divided into subgroup B1 (without MTX, $n=68$) and subgroup B2 (with MTX, $n=38$) according to whether the patients took MTX or not. According to the occurrence of RA-ILD during the follow-up, patients in group A were further divided into A3 subgroup (no RA-ILD, $n=98$) and A4 subgroup [RA-ILD (including 8 cases in A1 subgroup and 16 cases in A2 subgroup), $n=24$]. The general data of all patients, the follow-up data of patients in group A and the ILD lesion degree score of patients in group B before and after treatment were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of RA-ILD in group A, and Log-rank test was used to analyze the survival curves of patients in subgroups A1 and A2. **Results** The results of survival curve analysis showed that there was no significant difference in the cumulative failure rate of RA-ILD between subgroup A1 and subgroup A2 ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that gender [$OR=5.210$, 95% CI (1.042, 26.049)] and smoking history [$OR=8.267$, 95% CI (1.926, 35.476)] were independent influencing factors of RA-ILD in group A ($P < 0.05$); taking MTX [$OR=0.840$, 95% CI (0.264, 2.674)], cumulative dose of MTX [$OR=1.001$, 95% CI (0.999, 1.003)] were not independent influencing factors of RA-ILD in group A ($P > 0.05$). After treatment, the score of ILD lesion degree in subgroup B2 was lower than that in subgroup B1 ($P < 0.05$). The ILD lesion degree score of subgroup B2 after treatment was lower than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Male and smoking history are the risk factors of RA-ILD, while taking MTX is not associated with RA-ILD in patients with RA, but MTX can reduce the degree of ILD lesion degree in RA-ILD patients.

【Key words】 Lung diseases, interstitial; Arthritis, rheumatoid; Methotrexate

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病, 目前病因尚未明确, 以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现^[1], 属于自身免疫炎性疾病。类风湿关节炎相关性间质性肺病 (rheumatoid arthroid-associated interstitial lung disease, RA-ILD) 是 RA 早期或进展期关节外的一种常见且严重的并发症, 目前发病机制不明确, 除了 RA 的自然病程之外, 合并感染等其他因素也可能参与其中。在以高分辨率计算机断层扫描 (high resolution computed tomography, HRCT) 检查结果为诊断“金标准”的研究中, RA-ILD 患病率为 19%~56%^[2-3]。RA-ILD 是 RA 患者死亡的第二大原因, 会导致 6.8%~9.8% 的 RA 患者死亡^[4-5]。RA-ILD 确诊后患者的中位生存期仅有 2.6~3.0 年^[6-7]。

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是一种叶酸合成拮抗剂, 能够抑制体液免疫和细胞免疫, 是目前治疗 RA 的首选药物, 可提高 RA 患者的存活率^[8]。目前 RA 的治疗目标是缓解疾病活动度, 避免关节结构损伤, 改善关节功能, 最大限度地提高患者的生活质量^[9]。然而, 对于 RA-ILD 患者的治疗目前尚没有达成共识, MTX 和其他疗法也没有被推荐用于 RA-ILD 患者的治疗。

长期以来, MTX 一直被怀疑是导致包括间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 在内的肺部疾病的病因^[10], 许多风湿科和呼吸科医生不愿在 RA-ILD 患者中加入或维持使用 MTX。但相关研究发现, 除了 MTX 相关性急性或亚急性过敏性肺炎之外, MTX 与 RA-ILD 之间存在的因果关系尚不明确^[11]。最近对 RA 和非 RA 人群中 ILD 发病率的研究使人们对 MTX 的作用产生了怀疑, 一些数据甚至表明 MTX 可能对 RA-ILD 具有保护作用以及服用 MTX 的 RA 患者较不服用者延迟出现 ILD^[12-14]。一项 Meta 分析结果显示, 与其他缓解

病情抗风湿药 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 和生物制剂相比, 接受 MTX 治疗的 RA 患者发生呼吸系统疾病的风险略有增加, 但可能比既往研究结果低^[15]。因此, MTX 与 RA-ILD 之间的关系仍有待阐述。本研究旨在分析 MTX 与 RA-ILD 的关系, 以期为 RA-ILD 患者治疗时是否可以选择不提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2010 年 3 月至 2020 年 7 月在徐州医科大学附属医院风湿免疫科住院的 RA 患者 228 例为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 初诊、初治和随访均在徐州医科大学附属医院; (3) 至少在初诊及观察结束时进行了 HRCT 检查 (两次 HRCT 检查间隔时间 ≥ 6 个月); (4) 符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 RA 诊断标准^[16]。排除标准: (1) 合并经临床或实验室检查确诊的其他结缔组织病者; (2) 合并其他肺部疾病者, 如肺部感染、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及肺部肿瘤等; (3) 伴有尘肺、吸入有机物或肿瘤放疗引起的 ILD 者; (4) 对本研究所用药物过敏者; (5) 伴有肝炎、肝硬化者; (6) 天冬氨酸氨基转移酶和 / 或丙氨酸氨基转移酶超过参考范围上限值的 2 倍者; (7) 伴有严重心脏病或高血压控制不佳者; (8) 妊娠期或哺乳期妇女; (9) 临床资料不全者。根据患者首诊时是否为 RA-ILD 将其分为 A 组 (非 RA-ILD 患者, $n=122$) 和 B 组 (RA-ILD 患者, $n=106$)。根据患者是否服用 MTX, 将 A 组进一步分为 A1 亚组 (不服用 MTX, $n=30$) 和 A2 亚组 (服用 MTX, $n=92$), B 组进一步分为 B1 亚组 (不服用 MTX, $n=68$) 和 B2 亚组 (服用 MTX, $n=38$)。根据患者随访过程中 RA-ILD 发生情况, 将 A 组患者进一

步分为 A3 亚组（未发生 RA-ILD， $n=98$ ）和 A4 亚组〔发生 RA-ILD（其中 A1 亚组 8 例、A2 亚组 16 例）， $n=24$ 〕。RA-ILD 的诊断参考美国胸科学会（American Thoracic Society, ATS）/ 欧洲呼吸学会（European Respiratory Society, ERS）提出的相关标准^[17]。本研究已通过徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准（XYFY2021-KL142）。

1.2 治疗方法 所有患者入院后接受常规治疗，包括减轻关节肿痛、控制炎症、延缓病情进展等。服用 MTX 的患者所用药物购自上海上药信谊药厂有限公司，国药准字 H31020644，具体用法用量为：7.5~12.5 mg/次（3~5 片/次），口服，1 次/周，治疗时间范围为 6~115 个月。

1.3 资料收集 （1）一般资料。收集患者一般资料，包括年龄、性别、吸烟史（吸烟 20 支/d，烟龄 ≥ 1 年为有吸烟史）、病程、服用 MTX 情况、MTX 累积服用剂量、MTX 服用时间、其他药物评分。为排除其他药物对本研究的影响，本研究组按如下方法进行其他药物评分：①植物药制剂，如白芍总苷、雷公藤总苷等记为 1 分；②非甾体抗炎药，如艾瑞昔布、美洛昔康、双氧芬酸等记为 2 分；③皮质类固醇类药物，如醋酸泼尼松、甲泼尼龙等记为 3 分；④生物靶向制剂，如阿达木单抗注射液、托法替布等记为 4 分；⑤ DMARDs，如羟氯喹、艾拉莫德、来氟米特等记为 5 分；⑥环磷酰胺记为 6 分。（2）A 组患者随访资料。患者初诊初治后通过门诊复查的方式进行随访，2 次随访问隔时间 ≥ 6 个月，随访内容为 HRCT 检查结果，即 RA-ILD 发生情况。（3）B 组患者治疗前后 ILD 病变程度评分。根据 HRCT 检查结果，用 Wells 分级评估患者 ILD 病变程度，0 级：正常；I 级：主要为磨玻璃样混浊；II 级：混合型（磨玻璃样混浊和网格状、蜂窝状结构）；III 级：主要为网格状结构和/或蜂窝状结构^[18]。为清晰地显示 B 组患者服用 MTX 后的肺部病情变化及方便统计，本研究将 ILD 病变程度进行量化，0 级记为 0 分、I 级记为 1 分、II 级记为 2 分、III 级记为 3 分。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据

分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；A 组患者发生 RA-ILD 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析；以随访时间为横坐标、累积无 RA-ILD 发生率为纵坐标，使用 Kaplan-Meier 法绘制 A1 亚组和 A2 亚组患者的生存曲线，生存曲线间的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A1 亚组与 A2 亚组患者一般资料比较 A2 亚组患者 MTX 累积服用剂量为 (348.0 ± 293.1) mg，MTX 服用时间为 (36.4 ± 29.6) 个月。A1 亚组与 A2 亚组患者年龄、性别、有吸烟史者所占比例、病程、其他药物评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.2 A1 亚组与 A2 亚组患者生存曲线比较 生存曲线分析结果显示，A1 亚组与 A2 亚组患者累积无 RA-ILD 发生率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=2.283$, $P=0.131$)，见图 1。

2.3 A3 亚组与 A4 亚组患者一般资料比较 A4 亚组患者年龄、有吸烟史者所占比例高于 A3 亚组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；A3 亚组与 A4 亚组患者性别、病程、服用 MTX 者所占比例、MTX 累积服用剂量、MTX 服用时间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 1 A1 亚组与 A2 亚组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between A1 subgroup and A2 subgroup

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	有吸烟史 [n (%)]	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	其他药物评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
A1 亚组	30	56.3 \pm 14.2	9/21	7 (23.3)	49.7 \pm 46.9	7.9 \pm 2.8
A2 亚组	92	51.3 \pm 12.3	18/74	8 (8.7)	58.0 \pm 47.4	7.8 \pm 2.3
t (χ^2) 值		1.837	1.429 ^a	3.240 ^a	0.836	0.205
P 值		0.069	0.232	0.072	0.405	0.838

注：^a表示 χ^2 值

表 2 A3 亚组与 A4 亚组患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between A3 subgroup and A4 subgroup

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	有吸烟史 [n (%)]	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	服用 MTX [n (%)]	MTX 累积服用剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg]	MTX 服用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]
A3 亚组	98	52.5 \pm 12.5	24/74	7 (7.1)	51.9 \pm 42.9	76 (77.6)	260.00 (112.50, 467.50)	24.50 (11.00, 44.25)
A4 亚组	24	59.9 \pm 13.9	3/21	8 (33.3)	72.6 \pm 60.1	16 (66.7)	370.00 (190.00, 627.50)	35.00 (12.25, 55.00)
检验统计量值		2.520 ^a	1.608 ^b	12.263 ^b	1.944 ^a	1.232 ^b	1.520 ^c	0.947 ^c
P 值		0.013	0.205	< 0.001	0.054	0.267	0.128	0.343

注：MTX=甲氨蝶呤；^a表示 t 值，^b表示 χ^2 值，^c表示 Z 值

2.4 A组患者发生RA-ILD影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以表2中 $P < 0.300$ 的指标(年龄、性别、吸烟史、病程、服用MTX情况、MTX累积服用剂量)为自变量,以A组患者是否发生RA-ILD为因变量(赋值:是=1,否=0),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,性别、吸烟史是A组患者发生RA-ILD的独立影响因素($P < 0.05$),见表3。

2.5 B1亚组与B2亚组患者一般资料比较 B2亚组患者MTX累积服用剂量为(219.5 ± 149.8)mg,MTX服用时间为(22.6 ± 15.9)个月。B1亚组与B2亚组患者年龄、性别、有吸烟史者所占比例、病程、其他药物评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

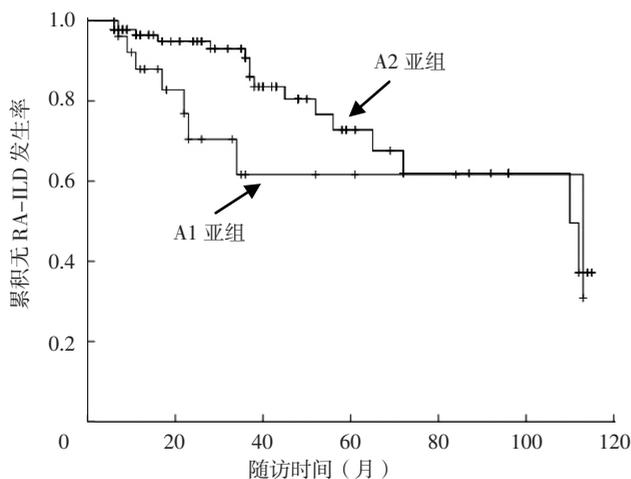
2.6 B1亚组与B2亚组患者治疗前后ILD病变程度评分比较 治疗前,B1亚组与B2亚组患者ILD病变程度评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,B2亚组患者ILD病变程度评分低于B1亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B1亚组患者治疗后ILD病变程度评分与本组治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);B2亚组患者治疗后ILD病变程度评分低于本

组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

3 讨论

RA、ILD和MTX三者之间的关系多年来备受关注 and 争议:RA的常见肺部并发症ILD是继发于RA疾病过程,还是继发于一线药物MTX治疗后目前尚不明确。既往研究表明,服用MTX会增加RA患者ILD发病率,导致病情加重甚至死亡^[10-11, 19]。但近年国外研究表明,服用MTX的RA患者ILD发病率并未增加^[12, 14, 20-21]。MALAVIYA^[22]报道显示,关于MTX导致肺损伤的文献均描述了一种急性或亚急性肺部疾病,具有肺炎的典型临床、影像学和组织病理学特征,与RA-ILD没有相似之处,并且采用肺炎的标准疗法治疗后病情好转。关于“MTX导致RA患者并发ILD”的观点可能与将MTX相关性肺炎混淆为RA-ILD有关^[22],而事实上这是两种完全不同的肺部疾病,彼此没有关系。从2015年起,国外风湿病学专家撰写的评论性文章开始提出这样的观点:没有充足的证据表明MTX导致或恶化RA-ILD^[23]。

KIELY等^[12]进行的多中心、前瞻性队列研究收集了2701例RA患者,结果显示,接受MTX治疗的RA患者发生RA-ILD的风险较低[OR=0.48, 95%CI(0.30, 0.79), $P=0.004$],并且发生RA-ILD的时间延迟[OR=0.41, 95%CI(0.23, 0.75), $P=0.004$],而发病年龄较大、有吸烟史、男性、类风湿结节是RA患者发生RA-ILD的独立危险因素。另一项关于923例初诊时无RA-ILD患者的研究表明,服用MTX与发生RA-ILD之间没有关联^[24]。本研究结果显示,性别、吸烟史是A组患者发生RA-ILD的独立影响因素,服用MTX与A



注:RA-ILD=类风湿关节炎相关性间质性肺病

图1 A1亚组与A2亚组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curve of patients in subgroup A1 and subgroup A2

表4 B1亚组与B2亚组患者一般资料比较

Table 4 Comparison of general data between B1 subgroup and B2 subgroup

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	有吸烟史 (n (%))	病程 [M (P_{25} , P_{75}), 月]	其他药物评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
B1亚组	68	61.9 ± 10.9	23/45	38 (55.9)	31.0 (18.2, 53.5)	9.0 ± 2.9
B2亚组	38	57.9 ± 9.9	13/25	16 (42.1)	35.5 (24.8, 61.2)	8.3 ± 2.8
检验统计量值		1.902 ^a	0.002 ^b	1.851 ^b	1.025 ^c	1.085 ^a
P值		0.060	0.968	0.174	0.305	0.280

注: ^a表示 t 值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示 Z 值

表3 A组患者发生RA-ILD影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of RA-ILD in group A

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR (95%CI)
年龄(岁)	实测值	0.069	0.160	0.188	0.665	1.072 (0.783, 1.467)
性别	男=1, 女=2	1.651	0.821	4.040	0.044	5.210 (1.042, 26.049)
吸烟史	有=1, 无=0	2.112	0.743	8.078	0.004	8.267 (1.926, 35.476)
病程(月)	实测值	0.000	0.014	0.000	0.994	1.000 (0.973, 1.028)
服用MTX	是=1, 否=0	0.174	0.590	0.087	0.768	0.840 (0.264, 2.674)
MTX累积服用剂量(mg)	实测值	0.001	0.001	1.756	0.185	1.001 (0.999, 1.003)

表5 B1亚组与B2亚组患者治疗前后ILD病变程度评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 5 Comparison of ILD lesion degree score between B1 subgroup and B2 subgroup before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后	t 配对值	P值
B1亚组	68	2.10 ± 0.81	2.21 ± 0.97	0.943	0.349
B2亚组	38	1.89 ± 0.83	1.21 ± 1.14	3.485	0.001
t 值		1.254	4.748		
P值		0.213	0.001		

组患者发生 RA-ILD 无关 [OR=0.840, 95%CI (0.264, 2.674), P=0.768], 且生存曲线分析结果显示, A1 亚组与 A2 亚组患者累积无 RA-ILD 发生率比较无统计学差异, 这与 KIELY 等^[12]、LI 等^[24] 研究结果相似, 但与大多数国内相关研究结果^[25-27] 不同, 原因可能在于临床医师将急性 MTX 相关性肺炎误诊为 RA-ILD, 而国内相关研究纳入患者的治疗方案相同, 观察时间较短, 病例数较少。既往研究显示, 较高的 RA 疾病活动度与关节外表现 (包括 ILD) 的风险增加有关^[28]。有研究证实, 活动性 RA 与 RA-ILD 的发生风险增加有关^[29]。

ROJAS-SERRANO 等^[30] 研究表明, RA-ILD 患者使用 MTX 与存活率升高有关, 在调整了多个混杂因素后结果不变, 这表明 MTX 对 RA-ILD 患者肺部是有益的而不是有害的。本研究结果显示, 治疗前, B1 亚组与 B2 亚组患者 ILD 病变程度评分比较无统计学差异; 治疗后, B2 亚组患者 ILD 病变程度评分低于 B1 亚组; B1 亚组患者治疗后 ILD 病变程度评分与本组治疗前比较无统计学差异; B2 亚组患者治疗后 ILD 病变程度评分低于本组治疗前; 提示服用 MTX 的 RA-ILD 患者 ILD 病变程度较不服用 MTX 者改善明显。MTX 对 RA-ILD 具有改善作用, 可能是由于不同的抗炎机制所致: MTX 对肺的直接免疫抑制作用; MTX 使 RA 相关的全身炎症减少的间接作用^[14]。

综上所述, 男性、有吸烟史是 RA 患者发生 RA-ILD 的危险因素, 而服用 MTX 与 RA 患者发生 RA-ILD 无关, 但 MTX 可减轻 RA-ILD 患者 ILD 病变程度。虽然服用 MTX 后 RA-ILD 患者 ILD 病变程度有所改善, 但对于 RA-ILD 患者来说, 哪种药物是最好的治疗方法还有待临床试验进一步探索。此外, 本研究尚存在一定局限性: (1) 本研究是回顾性研究, 无法控制患者的治疗方案, 无法排除其他药物对本研究结果的影响, 无法做到服药的统一性。(2) 本研究患者整体上年龄偏小 (平均年龄 < 60 岁), 这可能对研究结果有一定影响。(3) 纳入的 RA 患者没有通过全面的肺功能测试, 可能低估了所有患者肺部疾病的发病率。因此, 本研究结论仍需要大样本量、前瞻性、多中心研究进一步验证。

作者贡献: 何姣姣、殷寒秋进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析; 何姣姣、殷松楼、殷寒秋进行数据收集、整理、分析, 结果分析与解释; 何姣姣撰写及修订论文; 殷寒秋负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 褚春民. 类风湿关节炎实验室诊断的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15 (4): 749-750. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.

2011.04.072.

- [2] BALBIR-GURMAN A, GURALNIK L, YIGLA M, et al. Imaging aspects of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: literature review [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17 (2): 87-93. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.09.013.
- [3] LI L L, GAO S, FU Q, et al. A preliminary study of lung abnormalities on HRCT in patients of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with progressive fibrosis [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38 (11): 3169-3178. DOI: 10.1007/s10067-019-04673-4.
- [4] CAVAGNA L, MONTI S, GROSSO V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 759760. DOI: 10.1155/2013/759760.
- [5] HYLDEGAARD C, HILBERG O, PEDERSEN A B, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (10): 1700-1706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
- [6] KODURI G, NORTON S, YOUNG A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49 (8): 1483-1489. DOI: 10.1093/rheumatology/keq035.
- [7] ZAMORA-LEGOFF J A, KRAUSE M L, CROWSON C S, et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 (3): 344-350. DOI: 10.1093/rheumatology/kew391.
- [8] 高勇, 宋月, 安万新, 等. 类风湿关节炎患者 Th17 细胞与调节性 T 细胞失衡的研究 [J]. *国际免疫学杂志*, 2011, 34 (2): 160-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2011.02.020.
- [9] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BREEDVELD F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (3): 492-509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- [10] ATZENI F, BOIARDI L, SALLI S, et al. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013, 9 (7): 649-657. DOI: 10.1586/1744666X.2013.811173.
- [11] SATHI N, CHIKURA B, KAUSHIK V V, et al. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31 (1): 79-83. DOI: 10.1007/s10067-011-1758-6.
- [12] KIELY P, BUSBY A D, NIKIPHOROU E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (5): e028466. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028466.
- [13] SALLIOT C, VAN DER HEIJDEN D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a

- systematic literature research [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (7): 1100-1104. DOI: 10.1136/ard.2008.093690.
- [14] JUGE P A, LEE J S, LAU J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57 (2): 2000337. DOI: 10.1183/13993003.00337-2020.
- [15] CONWAY R, LOW C, COUGHLAN R J, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (4): 803-812. DOI: 10.1002/art.38322.
- [16] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31 (3): 315-324. DOI: 10.1002/art.1780310302.
- [17] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (2): 277-304. DOI: 10.1164/ajrcm.165.2.ats01.
- [18] WELLS A U, RUBENS M B, DU BOIS R M, et al. Functional impairment in fibrosing alveolitis: relationship to reversible disease on thin section computed tomography [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10 (2): 280-285. DOI: 10.1183/09031936.97.10020280.
- [19] 葛修芹, 张金山, 张忠诚. 类风湿性关节炎并间质性肺病的影响因素分析及其风险预测列线图模型构建研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (9): 53-58. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.205.
- GE X Q, ZHANG J S, ZHANG Z C. Influencing factors and construction of risk prediction nomogram model of rheumatoid arthritis patients complicated with interstitial lung disease [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29 (9): 53-58. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.205.
- [20] IBFELT E H, JACOBSEN R K, KOPP T I, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (1): 346-352. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa327.
- [21] IZUKA S, YAMASHITA H, IBA A, et al. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical features and prognosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (5): 2348-2354. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa608.
- [22] MALAVIYA A N. Does methotrexate cause interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: what is the evidence? [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23 (6): 713-716. DOI: 10.1111/1756-185X.13828.
- [23] DAWSON J K, QUAH E, EARNSHAW B, et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (6): 1055-1064. DOI: 10.1007/s00296-020-04773-4.
- [24] LI L L, LIU R, ZHANG Y F, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39 (5): 1457-1470. DOI: 10.1007/s10067-019-04846-1.
- [25] MASSIN F, 邓伟吾. 氨甲喋呤引起的肺疾病 [J]. *国外医学(呼吸系统分册)*, 1991 (1): 29-31.
- [26] 宋宁, 王朝宏, 阎锡新. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎致间质性肺疾病研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10 (6): 363-366. DOI: 10.3760/j.issn.1007-7480.2006.06.013.
- [27] 吴志红, 谢沛霖, 周大平. 类风湿关节炎并间质性肺炎 16 例临床分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29 (10): 1059-1060, 1063. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2013.10.011.
- WU Z H, XIE P L, ZHOU D P. Rheumatoid arthritis and interstitial lung disease 16 cases of clinical analysis [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2013, 29 (10): 1059-1060, 1063. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2013.10.011.
- [28] NYHÅLL-WÄHLIN B M, PETERSSON I F, NILSSON J A, et al. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48 (4): 416-420. DOI: 10.1093/rheumatology/kep004.
- [29] RESTREPO J F, DEL RINCÓN I, BATTAFARANO D F, et al. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34 (9): 1529-1536. DOI: 10.1007/s10067-015-3025-8.
- [30] ROJAS-SERRANO J, HERRERA-BRINGAS D, PÉREZ-ROMÁN D I, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36 (7): 1493-1500. DOI: 10.1007/s10067-017-3707-5.

(收稿日期: 2021-07-04; 修回日期: 2021-09-22)

(本文编辑: 崔丽红)