

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 13. 016

基于临床特征、抗-CCP 抗体、KL-6 及 ESR 的类风湿关节炎相关
间质性肺病识别模型的构建与验证*

陈欣悦¹, 刘 芬^{1△}, 李 静²

1. 江苏省南京市江宁医院风湿免疫科, 江苏南京 211100; 2. 江苏省南通市
中医院风湿免疫科, 江苏南通 226406

摘 要:**目的** 构建基于临床特征、涎液化糖链抗原-6(KL-6)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗-CCP 抗体)及红细胞沉降率(ESR)识别类风湿关节炎(RA)患者发生间质性肺病(ILD)的模型,并进行模型效能验证。**方法** 选取 2023 年 8 月至 2025 年 6 月江苏省南京市江宁医院收治的 200 例 RA 患者作为研究对象,均进行高分辨率 CT(HRCT)检查,根据是否发生 ILD 将所有 RA 患者分为发生组和未发生组。采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 ILD 的影响因素,并基于独立危险因素在 R 软件中构建最终识别模型,绘制校准曲线和受试者工作特征(ROC)曲线进行拟合度及识别效能评估。**结果** 200 例 RA 患者中,有 63 例发生 ILD,发生率为 31.5%。发生组 RA 病程长于未发生组,有吸烟史患者占比及 KL-6、抗-CCP 抗体、ESR、C 反应蛋白(CRP)水平均高于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,有吸烟史、RA 病程延长及 CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体水平升高均为 RA 患者发生 ILD 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,抗-CCP 抗体、CRP、ESR 单独及血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)、综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别 RA 患者发生 ILD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.695、0.794、0.776、0.888、0.931,综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别 RA 患者发生 ILD 的 AUC 大于抗-CCP 抗体、CRP、ESR、血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别的 AUC($P<0.05$)。校准曲线分析结果显示,RA 患者发生 ILD 的综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)与血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)拟合度较好。**结论** 抗-CCP 抗体、CRP、ESR 与 RA 患者发生 ILD 的关系密切,3 项与有吸烟史、RA 病程、KL-6 构成的综合识别模型具有较好的识别效能,有助于识别 RA 患者发生 ILD 的风险。

关键词: 类风湿关节炎; 间质性肺病; 抗环瓜氨酸肽抗体; 炎症; 模型

中图法分类号: R563.9; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2026)13-1819-07

Construction and validation of an identification model for rheumatoid arthritis-related interstitial
lung disease based on clinical features and anti-CCP antibody, KL-6 and ESR*

Chen Xinyue¹, Liu Fen^{1△}, Li Jing²

1. Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing, Jiangsu
211100, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Nantong Hospital of
Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226406, China

Abstract: Objective To establish a model for identifying interstitial lung disease (ILD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) based on clinical characteristics, Krebs Von den Lungen-6 (KL-6), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and to verify the efficacy of the model. **Methods** A total of 200 RA patients admitted to Nanjing Jiangning Hospital from August 2023 to June 2025 were selected as the research objects, and all patients underwent high-resolution CT (HRCT) examination. All RA patients were divided into the occurrence group and the non-occurrence group according to whether ILD occurred. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of ILD in RA patients, and the final recognition model was constructed based on the independent risk factors in R software. The calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) curve were drawn to evaluate the fitting degree and recognition efficiency. **Results** The incidence of ILD was 31.5% (63/200). The

* 基金项目:江苏省科技项目(BL2020127)。
作者简介:陈欣悦,女,主管护师,主要从事类风湿关节炎间质性肺病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 15050593624@163.com。
引用格式:陈欣悦,刘芬,李静. 基于临床特征、抗-CCP 抗体、KL-6 及 ESR 的类风湿关节炎相关间质性肺病识别模型的构建与验证[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(13): 1819-1825.

course of RA in the occurrence group was longer than that in the non-occurrence group, the proportion of patients with smoking history and the levels of KL-6, anti-CCP antibody, ESR and C-reactive protein (CRP) were higher than those in the non-occurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that smoking history, prolonged RA disease duration and elevated levels of CRP, ESR, KL-6 and anti-CCP antibody were independent risk factors for ILD in RA patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curves (AUC) of anti-CCP antibody, CRP, ESR alone, blood specimen model (ESR, KL-6, anti-CCP antibody combination), and comprehensive recognition model (smoking history, RA course, CRP, ESR, KL-6, anti-CCP antibody combination) to identify ILD in RA patients were 0.695, 0.794, 0.776, 0.888, 0.931, respectively. The AUC of comprehensive recognition model (smoking history, RA course, CRP, ESR, KL-6 and anti-CCP antibody combination) in identifying ILD in RA patients was higher than that of anti-CCP antibody, CRP, ESR and blood specimen model (ESR, KL-6 and anti-CCP antibody combination, $P < 0.05$). The calibration curve analysis showed that the comprehensive recognition model (combination of smoking history, RA course, CRP, ESR, KL-6 and anti-CCP antibody) and blood specimen model (combination of ESR, KL-6 and anti-CCP antibody) of ILD in RA patients fitted well. **Conclusion** Anti-CCP antibody, CRP and ESR are closely related to the occurrence of ILD in RA patients. The comprehensive recognition model composed of anti-CCP antibody, CRP and ESR with smoking history, RA course and KL-6 has a good recognition efficiency, which is helpful to identify the risk of ILD in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; anti-cyclic citrullinated peptide antibody; inflammation; model

类风湿关节炎(RA)属于慢性复杂性自身免疫性疾病范畴,病变可累及全身多系统,其核心临床表现呈多发、对称、侵袭性小关节炎等特点^[1-2]。除关节损害外,肺部是 RA 常见的关节外受累器官,其中间质性肺病(ILD)是其最常见的受累肺部表现。ILD 早期无明显症状,但随着疾病进展,可逐渐出现肺间质纤维化,继而引起肺功能异常、肺动脉高压、呼吸衰竭等严重后果,这成为 RA 患者死亡的关键因素之一^[3]。近期一项大规模临床研究进一步指出,RA 并发 ILD 患者的死亡风险是 RA 未并发 ILD 患者的 3 倍以上^[4]。由此可见,实现 RA 并发 ILD 的早期诊断对指导临床治疗具有关键价值。

在众多血清学标志物中,抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)因其高度特异性及与疾病活动度的紧密关联,成为评估 RA 病情严重程度及关节外表现的重要指标,是诊断 RA 的关键标志物,直接参与 RA 的免疫病理过程^[5]。有研究表明,持续存在的炎症可促进肺纤维化,更是 RA 诱发 ILD 的核心病理基础^[6-7]。然而,单一依赖抗-CCP 抗体或常规临床指标识别 RA-ILD 的准确性有限,而涎液化糖链抗原-6(KL-6)作为肺上皮损伤的特异性标志物在 ILD 患者中水平明显升高,目前尚缺乏将临床特征、抗-CCP 抗体及 KL-6 联合构建 RA-ILD 风险识别模型的系统研究。基于此,本研究探讨 RA 患者发生 ILD 的危险因素,构建临床模型识别 RA 患者发生 ILD 的风险,以期筛选 RA 发生 ILD 高风险患者并进行早期预防治疗,改善临床结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 8 月至 2025 年 6 月江苏省南京市江宁医院收治的 200 例 RA 患者作为研究对象,男 58 例,女 142 例。纳入标准:(1)符合文献[8]中 RA 的诊断标准;(2)所有研究对象住院期间均进行高分辨率 CT(HRCT)检查;(3)临床资料完整。排除标准:(1)存在风湿性心脏病、心肌梗死等;(2)存在恶性肿瘤病史;(3)处于急性肺部感染期;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)合并慢性肝肾功能不全;(6)合并系统性红斑狼疮、干燥综合征等其他自身免疫性疾病;(7)既往明确诊断过肺结核、矽肺、重症肺炎等;(8)近 2 周内脑梗死、脑出血、急性梗死等。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经江苏省南京市江宁医院医学伦理委员会审批通过(2025L0501)。

1.2 方法

1.2.1 RA-ILD 诊断及分组 所有患者入组接受影像学复查,根据 2002 年美国胸科协会诊断标准^[9],经南京市江宁医院放射科 HRCT 检查证实,患者肺部出现磨玻璃影、网格影、支气管血管周围纤维条索影及小叶间隔增厚等改变,伴随蜂窝样改变和胸膜下线性牵拉性支气管扩张,符合 ILD 的诊断标准。依据最终诊断结果,将所有 RA 患者分为发生组和未发生组。

1.2.2 血液指标检测 采集所有患者于入院次日清晨空腹状态下静脉血 9~15 mL,共 3 管,每管 3~5 mL,置于-80℃冰箱保存备用。免疫学指标:取其

中一管血液标本,于室温下自然解冻,充分混匀以 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 13.5 cm)后取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 KL-6、抗-CCP 水平。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书执行,KL-6 试剂盒购自广州奥瑞达生物科技有限公司(货号:ARD3-N121);抗-CCP 试剂盒购自上海研生实业有限公司(货号:YS-ELISA0786)。实验室指标:取另一管血液标本,于室温下自然解冻后轻轻颠倒混匀 8~10 次,采用全自动血细胞分析仪检测全血白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、红细胞沉降率(ESR)。仪器购自深圳市帝迈生物技术有限公司,型号:UN73,所有操作均按照仪器说明书执行。将第 3 管血液标本以 3 500 r/min 离心 10 min(离心半径 13.5 cm)后取上层血清,采用全自动生化分析仪检测血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、清蛋白(ALB)、肌酐(SCr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)水平。仪器购自山东博科科学仪器有限公司,型号:BK-600。

1.2.3 基线资料收集 收集所有患者基线资料,包括年龄、性别、是否使用糖皮质激素、糖皮质激素使用时间、吸烟史、RA 病程、有无合并关节损害等资料。采用肺功能仪(购自德国耶格公司,型号:Master-Screen)检测所有患者肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),并计算 FEV₁/FVC 比值。所有检测均在患者疾病稳定期(类风湿关节炎疾病活动性评分<2.6 分)进行,检测前 2 周停用吸入性糖皮质激素,检测前 24 h 停用支气管扩张剂。检测前向患者详细讲解配合要点,取坐位,挺胸坐直,夹上鼻夹,口含咬嘴,进行 3 次重复性测试,取最佳值记录。若相邻 2 次 FVC 或 FEV₁ 差异<150 mL,判定为可接受结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数

据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 ILD 的影响因素,并在 R 软件中据此构建最终的识别模型。通过 Bootstrap 内部验证法执行 1 000 次重抽样,绘制校准曲线和受试者工作特征(ROC)曲线,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合优度及识别能力。校验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 发生组和未发生组基线资料比较 发生组 63 例,未发生组 137 例。发生组 RA 病程长于未发生组,有吸烟史患者占比、ESR 及 KL-6、抗-CCP 抗体、CRP 水平均高于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$);发生组和未发生组性别、年龄、是否使用糖皮质激素等其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 ILD 的影响因素 以 RA 患者是否发生 ILD(是=1,否=0)作为因变量,以吸烟史(有=1,无=0)、RA 病程(原值输入)、CRP 水平(原值输入)、KL-6(原值输入)、抗-CCP 抗体(原值输入)、ESR(原值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,有吸烟史、RA 病程延长及 CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体水平升高均为 RA 患者发生 ILD 的独立危险因素($P<0.05$)。为评估 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体单独成模的识别效能(用于后续的 ROC 曲线分析),另拟合仅含 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体的简化模型。结果显示,ESR、KL-6、抗-CCP 抗体与 RA 患者发生 ILD 均相关($P<0.05$)。见表 2。

表 1 发生组和未发生组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	是否使用糖皮质激素		吸烟史	
		男	女		是	否	有	无
发生组	63	23(36.51)	40(63.49)	56.98±10.53	22(34.92)	41(65.08)	37(58.73)	26(41.27)
未发生组	137	35(25.55)	102(74.45)	55.84±11.04	68(49.64)	69(50.36)	52(37.96)	85(62.04)
$\chi^2/t/Z$		2.518		0.700	3.775		7.541	
P		0.113		0.484	0.052		0.006	

组别	n	RA 病程 (年)	合并关节损害		KL-6 (U/mL)	抗-CCP 抗体 (U/mL)	FVC (%)	糖皮质激素使用时间 (月)
			是	否				
发生组	63	7.72±2.04	40(63.49)	23(36.51)	540.22±175.68	234.26±70.90	79.61±18.30	5(2,10)
未发生组	137	6.46±1.60	80(58.39)	57(41.61)	368.70±61.88	189.36±62.17	82.42±17.33	10(3,15)
$\chi^2/t/Z$		4.327	0.467		7.529	4.319	-1.025	0.968
P		<0.001	0.494		<0.001	<0.001	0.306	0.105

续表 1 发生组和未发生组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC 比值	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)
发生组	63	80.23±19.72	102.50±9.13	6.89±2.37	223.39±75.16	112.53±15.04	70.15±13.49	7.72±3.49
未发生组	137	86.00±18.64	104.37±10.21	6.62±2.19	231.42±69.81	116.09±18.16	56.34±12.65	4.30±1.78
χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>		−1.955	−1.296	0.766	−0.717	1.454	6.856	7.344
<i>P</i>		0.052	0.197	0.445	0.474	0.147	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	IL-6 (pg/mL)	ALB (g/L)	SCr (μmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
发生组	63	13.14±3.29	34.80±5.13	53.67±5.06	1.30±0.71	4.50±1.03	1.09±0.20	2.97±0.72
未发生组	137	12.33±2.52	36.16±5.23	53.02±4.99	1.10±0.67	4.31±0.91	1.15±0.30	2.76±0.69
χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>		1.733	−1.731	0.848	1.883	1.256	−1.671	1.941
<i>P</i>		0.085	0.085	0.398	0.061	0.211	0.096	0.054

表 2 多因素 Logistic 回归分析 RA 患者发生 ILD 的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	Waldχ ²	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
模型 1					
常数项	−0.537	0.286	3.525	0.042	—
RA 病程	0.096	0.045	4.551	0.014	1.101(1.008~1.202)
吸烟史	0.639	0.251	6.481	0.001	1.895(1.158~3.009)
CRP	0.107	0.049	4.768	0.012	1.113(1.011~1.225)
ESR	0.122	0.050	5.954	0.005	1.130(1.024~1.246)
KL-6	0.098	0.038	6.651	0.001	1.103(1.024~1.188)
抗-CCP 抗体	0.135	0.046	8.613	<0.001	1.145(1.046~1.253)
模型 2					
常数项	−0.538	0.308	3.051	0.044	—
ESR	0.105	0.045	5.444	0.008	1.111(1.017~1.213)
KL-6	0.111	0.051	4.737	0.010	1.117(1.011~1.235)
抗-CCP 抗体	0.138	0.059	5.471	0.008	1.148(1.023~1.280)

注:模型 1 为全模型;模型 2 为拟合仅含 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.3 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体单独及血液标本模型
(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)、综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)对 RA 患者发生 ILD 的识别效能 以 RA 患者是否发生 ILD (是=1,否=0)作为状态变量,以 ESR、KL-6、抗-

CCP 抗体单独及血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)、综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)作为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面回归分析结果,构建血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的识别模型: $\text{Logit}(P) = -0.538 + 0.105X_{\text{ESR}} + 0.111X_{\text{KL-6}} + 0.138X_{\text{抗-CCP抗体}}$,并构建综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的识别模型: $\text{Logit}(P) = -0.537 + 0.096X_{\text{RA病程}} + 0.639X_{\text{吸烟史}} + 0.107X_{\text{CRP}} + 0.122X_{\text{ESR}} + 0.098X_{\text{KL-6}} + 0.135X_{\text{抗-CCP抗体}}$ 。结果显示,抗-CCP 抗体、CRP、ESR 单独及血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)、综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别 RA 患者发生 ILD 的 AUC 分别为 0.695、0.794、0.776、0.888、0.931,综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别 RA 患者发生 ILD 的 AUC 大于抗-CCP 抗体、CRP、ESR、血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)识别的 AUC($P<0.05$)。见表 3。校准曲线分析结果显示,RA 患者发生 ILD 的综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的拟合度好($\chi^2 = 0.733, P = 0.507$),血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的拟合度也较良好($\chi^2 = 1.694, P = 0.837$)。见图 1、2。

表 3 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体单独及血液标本模型、综合识别模型对 RA 患者发生 ILD 的识别效能

指标	最佳截断值	AUC(95% <i>CI</i>)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
抗-CCP 抗体	231.93 U/mL	0.695(0.626~0.758)	60.32	73.72	0.340	<0.05
CRP	5.67 mg/L	0.794(0.731~0.848)	73.02	76.64	0.497	<0.05
ESR	62.39 mm/h	0.776(0.712~0.832)	73.02	71.53	0.446	<0.05
血液标本模型	—	0.888(0.836~0.928)	77.78	88.32	0.661	<0.05
综合识别模型	—	0.931(0.887~0.962)	87.30	90.51	0.778	<0.05

注:血液标本模型为 ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合;综合识别模型为吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合;—表示无数据。

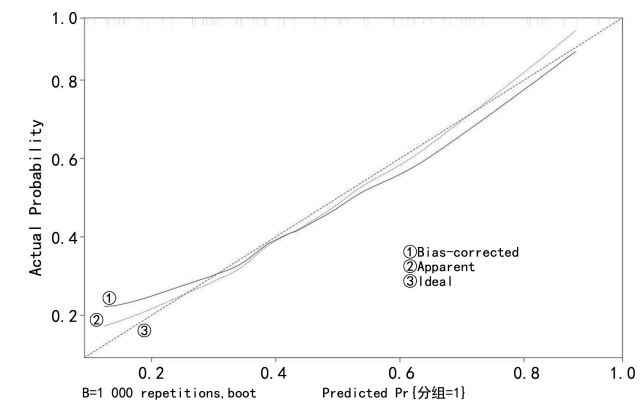


图 1 RA 患者发生 ILD 的综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的校准曲线

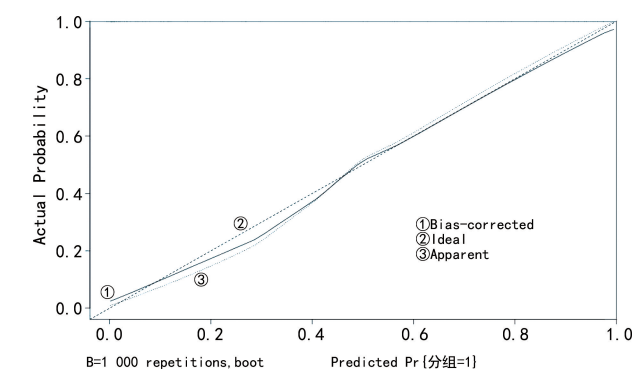


图 2 RA 患者发生 ILD 的血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的校准曲线

3 讨 论

ILD 是 RA 患者肺部受累最常见、最严重的类型,好发于男性。基于不同的研究人群及检测手段报道的 RA-ILD 的患病率为 1.8%~67.0%,目前通过 HRCT 检查诊断 RA-ILD 的患病率为 27.0%~67.0%^[10-11]。然而,目前 RA-ILD 的病因与发病机制尚未完全阐明,普遍认为吸烟、遗传易感性等因素可导致自身免疫异常活化,打破免疫稳态。RA 中异常的自身免疫应答产生自身抗体与炎症复合物,经由补体途径级联放大炎症,产生过量促炎性细胞因子,引发关节及关节外损害^[12-13]。肺间质因富含血管、上皮与胶原组织而常成为靶点,反复的气道与肺泡上皮损伤促进蛋白质瓜氨酸化,诱发抗-CCP 抗体及中性粒细胞胞外陷阱等形成,并在局部诱导淋巴组织增生,从而使自身免疫反应从肺部开始,最终扩展至全身^[14-15]。既往有研究认为,RA-ILD 发病相关因素有吸烟、性别、年龄、RA 病程、抗-CCP 抗体及 KL-6 等^[16]。近年来也有研究发现,炎症介质可能也与 RA-ILD 相关^[17-18]。因此,本研究通过整合关键标志物构建血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合),以实现 RA 患者进展为 ILD 的早期风险分层,从而为临床提供更精准的预警工具,以指导早期干预,改善患者预后。

本研究 200 例 RA 患者中,有 63 例发生 ILD,发生率为 31.5%,与既往研究保持一致^[10-11,19]。多因素

Logistic 回归分析结果显示,有吸烟史、RA 病程长及 CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体水平升高均为 RA 患者发生 ILD 的独立危险因素。烟草烟雾暴露可能诱导肺部蛋白质瓜氨酸化的病理过程,这一过程可进一步诱导肺部炎症及纤维化病变,因而吸烟是 RA-ILD 的一个强烈危险因素。有吸烟习惯的 RA 患者,其 ILD 发生风险远远高于无吸烟史者($OR = 1.895$, $95\%CI: 1.158 \sim 3.009$)^[20]。有研究显示,约 70% 的 RA 患者在关节炎发病 5 年后可检测出肺部受累^[21];不过也有约 15% 的患者在关节炎出现前胸片已提示异常改变^[22-23]。RA 病程延长通常意味着全身性、慢性的炎症与免疫异常更易持续累积作用于肺间质,患者发生 ILD 的风险更高。KL-6 与抗-CCP 抗体在 RA-ILD 发生中的作用机制既有共性又存在差异:KL-6 属于黏蛋白样糖蛋白家族,其作用表现为促进肺成纤维细胞发生纤维化,同时对抗该细胞的凋亡。国外有研究报道,KL-6 作为一项潜在的免疫生物标志物,其水平升高表示 ILD 的发生、进展^[24-25]。本研究中 KL-6 的 OR 值与既往文献^[26]的报道存在一定差异,虽可能归因于不同的统计模型构建方式,但均提示 KL-6 对 RA-ILD 有较强的识别效能。抗-CCP 抗体是系统性自身免疫攻击的关键介质,存在于大多数 RA 患者中,是 RA 最具诊断特异性的自身抗体。抗-CCP 抗体还可通过识别肺部瓜氨酸化蛋白形成免疫复合物,激活补体并募集炎症细胞,从而直接驱动肺间质的炎症损伤与纤维化进程^[27-28]。因此,高水平抗-CCP 抗体不仅提示可诊断 RA,而且还预示自身免疫反应可能靶向肺部,明显增加发生 ILD 的风险。一项横断面研究显示,RA 患者肺部受累与抗-CCP 抗体阳性呈正相关^[29]。赵颖等^[30]研究发现,RA-ILD 组血清抗-CCP 抗体水平高于单纯 RA 组,且其与 CRP、ESR 水平均呈正相关,表明抗-CCP 抗体水平升高标志着更活跃的自身免疫过程,并且与炎症指标(CRP、ESR)反应协同,将局部的免疫反应级联放大为广泛的炎症风暴,加剧肺血管炎症性损伤,增加 ILD 的发生风险。然而,赵颖等^[30]的研究仅比较抗-CCP 抗体的组间差异,未与其他标志物(如 KL-6)联合建模。本研究则进一步明确抗-CCP 抗体与 KL-6、CRP、ESR 的协同作用,并量化各自的权重,这也是本研究的创新之处。本研究中 RA 患者同时出现 CRP、ESR、抗-CCP 抗体水平升高,提示其体内可能同时存在强烈的特异性自身免疫攻击和激烈的炎症反应,二者协同作用,使肺组织受到双重损伤,从而极大地增加了 ILD 的发生风险。因此,临床实践中应注意有吸烟史、病程长的 RA 患者,尤其是 CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体处于高水平,对 ILD 的早期发现具有重要意义。

本研究将上述影响因素建立风险识别模型,校准曲线分析结果显示,综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)与血液标本模型

(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的拟合度与区分度良好,并且单独应用抗-CCP 抗体、CRP、ESR 识别 RA 患者发生 ILD 的 AUC 分别为 0.695、0.794、0.776,血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的 AUC 为 0.888,综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的 AUC 为 0.931,综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的 AUC 大于血液标本模型(ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)、抗-CCP 抗体、CRP、ESR 识别的 AUC。与既往发表的 RA-ILD 识别模型比较,葛修芹等^[31]基于临床因素构建的模型的 AUC 为 0.828,本研究综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)的 AUC(0.931)更高,可能得益于同时纳入血清 KL-6 和抗-CCP 抗体两类不同病理通路的标志物,实现免疫炎症与肺上皮损伤的双重评估。此外,本研究综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)采用的检测指标均为临床易获取指标,较影像学检查或肺活检更具可操作性和普适性,便于在基层医院推广。

综上所述,抗-CCP 抗体、CRP、ESR 水平升高均为 RA 患者发生 ILD 的独立危险因素,并整合吸烟史、RA 病程、KL-6 等 6 项危险因素构建的综合识别模型(吸烟史、RA 病程、CRP、ESR、KL-6、抗-CCP 抗体联合)具有良好的识别效能,有助于医务人员精准筛选高危人群并制订针对性的干预措施。本研究仍存在一定局限,未纳入单纯 ILD 患者作为对照,尚难区分吸烟是独立损伤肺部,还是通过加剧 RA 病情而间接引发肺病,后续研究应设立相关对照组进一步验证本研究的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 陈欣悦:研究设计、研究实施、论文撰写及最终审核;刘芬:技术性支持、数据汇总;李静:数据收集与统计学分析、文献调研。

参考文献

[1] Cush J J. Rheumatoid arthritis; early diagnosis and treatment [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537-547.
[2] Smith M H, Berman J R. What is rheumatoid arthritis? [J]. *JAMA*, 2022, 327(12): 1194.
[3] 王子韬, 向婷, 王文, 等. 老年类风湿关节炎患者实验室检查及共病的特点分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(4): 411-416.
[4] Sullivan D I, Ascherman D P. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (ra-ild): update on prevalence, risk factors, pathogenesis, and therapy [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2024, 26(12): 431-449.
[5] 郑智琴, 施加才. 抗环瓜氨酸多肽抗体及血清类风湿因子联合检测应用于类风湿关节炎的价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(8): 923-925.
[6] Behr J, Salisbury M L, Walsh S L F, et al. The role of in-

flammation and fibrosis in interstitial lung disease treatment decisions[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 210(4): 392-400.
[7] Ramien R, Rudi T, Alten R, et al. Impact of systemic inflammation and disease activity on the incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis - a nested case-control study within the German biologics register RABBIT [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 209.
[8] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
[9] 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.
[10] Heckert S L, Maarseveen T D, Marges E R, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in countries across the world [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2025, 73: 152719.
[11] Kim J W, Jung J Y, Suh C H, et al. Comprehensive analysis of patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2025, 40(5): 845-855.
[12] Kim Y, Yang H I, Kim K S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14509.
[13] Peilin Z, Wenqiang W, Yongzhen L, et al. Inflammatory cytokines, metabolites, and rheumatoid arthritis [J]. *Postgrad Med J*, 2025, 101(1194): 313-320.
[14] Chen Y C, Huang C M, Liu T Y, et al. Effects of human leukocyte antigen drb1 genetic polymorphism on anti-cyclic citrullinated peptide (ANTI-CCP) and rheumatoid factor (RF) expression in rheumatoid arthritis (RA) patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12036.
[15] Cîrciumaru A, Kisten Y, Hansson M, et al. Identification of early risk factors for anti-citrullinated-protein-antibody positive rheumatoid arthritis-a prospective cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(11): 3164-3171.
[16] 冯钰玲, 张天悦, 冯馨仪, 等. 类风湿关节炎相关间质性肺病危险因素及疾病进展的高分辨率 CT 研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2023, 39(4): 539-543.
[17] Yi X M, Li M, Chen Y D, et al. Reciprocal regulation of IL-33 receptor-mediated inflammatory response and pulmonary fibrosis by TRAF6 and USP38 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(10): e2116279119.
[18] Zhou W, Yang Y, Su L. Development and validation of

predictive factors influencing rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease[J]. Clin Rheumatol, 2025,44(2):601-613.

[19] 崔爽. 类风湿关节炎合并间质性肺病的临床特征及与外周血淋巴细胞亚群的相关性研究[D]. 南通: 南通大学, 2024.

[20] Zheng B, Soares de Moura C, Machado M, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and interstitial lung disease onset in rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40 (7): 1280-1284.

[21] 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.

[22] Wang H F, Wang Y Y, Li Z Y, et al. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2332406.

[23] Narváez J. Moving forward in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease screening[J]. J Clin Med, 2024, 13(18): 5385.

[24] Wang Y, Chen S, Zheng S, et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 212.

[25] Zhang T, Shen P, Duan C, et al. KL-6 as an Immunologi-

cal biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 745233.

[26] 宿利清, 王立红, 高俊珍, 等. 血清 KL-6 水平对类风湿关节炎合并间质性肺病的预测及其与预后的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1108-1113.

[27] 常甜, 姜泉, 姚传辉, 等. 真实世界中医治疗下类风湿关节炎合并间质性肺病的特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 964-969.

[28] Kronzer V L, Hayashi K, Yoshida K, et al. Autoantibodies against citrullinated and native proteins and prediction of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a nested case-control study[J]. Lancet Rheumatol, 2023, 5(2): e77-e87.

[29] El-Kasbi H, Harzy T, Akasbi N. What is the link between lung involvement and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. Curr Rheumatol Rev, 2025, 21(4): 410-417.

[30] 赵颖, 张向东, 王贯虹. 类风湿关节炎合并肺间质病变与类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、涎液化糖链抗原-6 相关性[J]. 安徽医药, 2023, 27(10): 1995-1999.

[31] 葛修芹, 张金山, 张忠诚. 类风湿性关节炎合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.

(收稿日期: 2025-10-20 修回日期: 2026-02-10)
(编辑: 周晓凤 熊欣然)

(上接第 1818 页)

[19] Zhang L, Zhang Q, Teng D, et al. FGF9 recruits β -Catenin to increase hepatic ECM synthesis and promote NASH-Driven HCC[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(28): e2301166.

[20] Bian X, Xue H, Jing D, et al. Role of serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) in immune and inflammatory diseases[J]. Inflammation, 2023, 46(5): 1612-1625.

[21] Al-Alem U, Rauscher G H, Alem Q A, et al. Prognostic value of SGK1 and Bcl-2 in invasive breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(12): 3151-3167.

[22] Cicenás J, Meskinyte-Kausiliene E, Jukna V, et al. SGK1 in cancer: biomarker and drug target[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(10): 2385.

[23] Peng T F, Zhou Y J, Zhou J, et al. Long non-coding RNA VPS9D1-AS1 enhances proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer via miR-377-3p/SGK1[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38 (11): 1048-1059.

[24] Tian J, Wang Y, Dong Y, et al. Cumulative evidence for relationships between multiple variants in the TERT and CLPTM1L region and risk of cancer and non-cancer disease[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 946039-946056.

[25] Awazu Y, Fukuda T, Noda T, et al. CLPTM1L expression predicts recurrence of patients with intermediate-and high-risk stage IB-IIIB cervical cancer undergoing radical hysterectomy followed by TP as adjuvant chemotherapy [J]. Oncol Lett, 2023, 26(2): 353-361.

[26] Liu W, Huang F, Yao Y, et al. Cleft lip and palate transmembrane protein 1-like is a putative regulator of tumorigenesis and sensitization of cervical cancer cells to cisplatin[J]. Front Oncol, 2024, 14(1): 1440906-1440920.

[27] Ishioka K, Yasuda H, Hamamoto J, et al. Upregulation of FGF9 in lung adenocarcinoma transdifferentiation to small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81 (14): 3916-3929.

[28] Ghani M J. SGK1, autophagy and cancer: an overview[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(1): 675-685.

[29] Zhang J, Liu S Q, Xiong X Y, et al. CLPTM1L interacts with ERLIN2 to stabilize SREBP1 and drive tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 464.

[30] Hano K, Hatano K, Saigo C, et al. Combination of clptm1L and TMEM207 expression as a robust prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. Front Oral Health, 2021, 2 (1): 638213-638219.

(收稿日期: 2025-12-25 修回日期: 2026-03-26)
(编辑: 周晓凤 王明丰)