

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1646.014\(2024-11-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1646.014(2024-11-12))

## 类风湿关节炎患者使用托法替布后发生感染的影响因素\*

黄敏<sup>1,2</sup>, 易国祥<sup>2</sup>, 李成荫<sup>2</sup>, 李延萍<sup>2△</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 重庆市中医院, 重庆 400021)

**[摘要]** **目的** 回顾性分析类风湿关节炎患者使用托法替布治疗后发生感染的相关影响因素。**方法** 收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月重庆市中医院风湿免疫科使用托法替布治疗的 211 例类风湿关节炎患者的病例资料, 根据是否发生感染对其进行分组, 对性别、年龄、中医证型、服用中药时间、合并肺系疾病情况及治疗前后淋巴细胞计数等因素进行单因素检验后, 将差异有统计学意义的因素纳入 logistic 回归分析。**结果** 脾虚夹湿证、服用中药时间 1~4 周及 >4~<8 周为类风湿关节炎患者使用托法替布后感染发生的保护因素 ( $OR = 0.427, 95\%CI: 0.184 \sim 0.988, P < 0.05$ ;  $OR = 0.233, 95\%CI: 0.093 \sim 0.580, P < 0.05$ ;  $OR = 0.328, 95\%CI: 0.135 \sim 0.799, P < 0.05$ ); 而合并有肺间质病变及支气管扩张为使用托法替布后感染发生的危险因素 ( $OR = 3.000, 95\%CI: 1.306 \sim 6.894, P < 0.05$ ;  $OR = 16.615, 95\%CI: 1.782 \sim 154.945, P < 0.05$ )。 **结论** 类风湿关节炎患者使用托法替布后感染的发生风险与中医证型、服用中药时间及肺系疾病密切相关。

**[关键词]** 托法替布; 类风湿关节炎; 感染; 危险因素

**[中图分类号]** R593.22

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0340-05

## Influencing factors of infection occurrence after using tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis\*

HUANG Min<sup>1,2</sup>, YI Guoxiang<sup>2</sup>, LI Chengyin<sup>2</sup>, LI Yanping<sup>2△</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To retrospectively analyze the related influencing factors of the infection occurrence after using tofacitinib in the patients with rheumatoid arthritis. **Methods** The case data of 211 patients with rheumatoid arthritis treated by tofacitinib in the rheumatology and immunology department of Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to December 2023 were collected. The patients were grouped according to whether infection occurred or not. After single factor test on gender, age, Chinese medicine syndromes, time of taking Chinese medicine, lung system diseases and lymphocyte count, then the factors with statistically significant differences were included in the Logistic regression analysis. **Results** Spleen deficiency and dampness syndrome, taking traditional Chinese medicine time 1-4 weeks, and >4-<8 weeks were the protective factors for the infection occurrence after using tofacitinib in rheumatoid arthritis ( $OR = 0.427, 95\%CI: 0.184 \sim 0.988, P < 0.05$ ;  $OR = 0.233, 95\%CI: 0.093 \sim 0.580, P < 0.05$ ;  $OR = 0.328, 95\%CI: 0.135 \sim 0.799, P < 0.05$ ), complicating pulmonary interstitial lesions and bronchiectasis were the risk factors for infection occurrence after using tofacitinib ( $OR = 3.000, 95\%CI: 1.306 \sim 6.894, P < 0.05$ ;  $OR = 16.615, 95\%CI: 1.782 \sim 154.945, P < 0.05$ ). **Conclusion** The risk of infection occurrence after using tofacitinib in the patients with rheumatoid arthritis is closely correlated with Chinese medicine syndromes, time of taking Chinese medicine and lung system diseases.

**[Key words]** tofacitinib; rheumatoid arthritis; infection; risk factor

托法替布是一种新的靶向合成药物 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂, 主要通过 JAK-STAT 信号通路抑制 JAK1 和 JAK3, 阻断炎性细胞因子的传导, 达到抑制免疫、抗炎的作用, 可以明显改善疾病症状和减少结

构性关节损伤, 其作用机制、临床疗效和口服给药途径使其成为有效治疗自身免疫性疾病的选择<sup>[1]</sup>。目前该药已广泛应用于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、银屑病关节炎、干燥综合征等疾病的治

\* 基金项目: 2023 年中央财政转移支付地方项目。 △ 通信作者, E-mail: 840051779@qq.com。

疗。但临床研究发现,使用托法替布治疗的患者发生感染风险明显升高,包括呼吸道感染、结核、乙型肝炎病毒及带状疱疹的重新激活等<sup>[2-4]</sup>。本研究旨在通过回顾性研究了解 RA 患者的一般情况、中医证型、服用中药时间、治疗前后淋巴细胞计数及合并肺系疾病情况与使用托法替布后感染发生的关系,为临床上降低感染发生提供一定的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在重庆市中医院风湿免疫科使用托法替布治疗的 RA 患者 211 例。纳入标准:(1)符合 2010 年美国风湿病学会及欧洲抗风湿病联盟共同制定的类风湿关节炎诊断标准<sup>[5]</sup>,且使用托法替布治疗时间超过 6 个月;(2)年龄大于 18 岁;(3)使用托法替布过程中服用中药治疗。排除标准:(1)有严重脏器功能不全;(2)有基础慢性感染疾病;(3)临床资料数据缺失。本研究已通过重庆市中医院伦理委员会审查(审批号:2024-YJS-HY-7)。

### 1.2 方法

收集所有研究对象的一般临床资料,包括年龄、性别、中医证型、服用中药时间、治疗前后淋巴细胞计数及合并肺系疾病情况等。以是否发生感染分为感染组( $n=53$ )与非感染组( $n=158$ ),分析感染发生的影响因素。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用独立样本  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析。计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

纳入患者共 211 例,其中感染组 53 例(25.12%),非感染组 158 例(74.88%);男性 36 例(17.06%),女性 175 例(82.94%),男女比例为 1:4.86,患者年龄 20~81 岁,平均年龄( $55.42 \pm 12.14$ )岁。按照世界卫生组织年龄划分标准,18~45 岁为青年,>45~60 岁为中年,>60 岁为老年,其中青年患者 33 例(15.64%)、中年患者 100 例(47.39%)、老年患者 78 例(36.97%);中医证型主要包括脾虚夹湿证 89 例(42.18%)、肝肾亏虚证 42 例(19.90%)、湿热阻络证 30 例(14.22%)、痰瘀痹阻证 14 例(6.64%)、其他证型 36 例(17.06%)。将服用中药时间划分为 5 个阶段,其中服用时间 <1 周者 9 例(4.26%),1~4 周者 73 例(34.60%),>4~<8 周者 65 例(30.80%),8~12 周者 27 例(12.80%),>12 周 37 例(17.54%)。未合并肺系疾病者 134 例(63.51%),

合并肺间质病变者 31 例(14.69%),合并肺结节者 31 例(14.69%),合并支气管扩张者 5 例(2.37%),合并其他肺系疾病者 10 例(4.74%)。

## 2.2 感染的影响因素分析

### 2.2.1 单因素分析

感染组与非感染组患者服用中药时间及合并肺系疾病情况差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 感染影响因素的单因素分析 [ $n(\%)$ ]

项目	感染组 ( $n=53$ )	非感染组 ( $n=158$ )	$\chi^2$	$P$
性别			2.910	0.088
男	5(13.89)	31(86.11)		
女	48(27.43)	127(72.57)		
年龄分组			1.702	0.427
青年	6(18.18)	27(81.82)		
中年	24(24.00)	76(76.00)		
老年	23(29.49)	55(70.51)		
中医证型			8.087	0.088
脾虚夹湿证	19(21.35)	70(78.65)		
肝肾亏虚证	9(21.43)	33(78.57)		
湿热阻络证	5(16.67)	25(83.33)		
痰瘀痹阻证	6(42.86)	8(57.14)		
其他证型	14(38.89)	22(61.11)		
服用中药时间			14.831	0.005
<1 周	2(22.22)	7(77.78)		
1~4 周	11(15.07)	62(84.93)		
>4~<8 周	13(20.00)	52(80.00)		
8~12 周	11(40.74)	16(59.26)		
>12 周	16(43.24)	21(56.76)		
合并肺系疾病			13.489	0.009
无	26(19.40)	108(80.60)		
肺间质病变	13(41.94)	18(58.06)		
肺结节	7(22.58)	24(77.42)		
支气管扩张	4(80.00)	1(20.00)		
其他	3(30.00)	7(70.00)		

### 2.2.2 治疗前、后淋巴细胞计数

将感染组与非感染组使用托法替布治疗前 1 个月、用药 1 个月后、用药 2 个月后、用药 3 个月后的淋巴细胞计数进行分析,结果显示两组淋巴细胞计数差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.2.3 多因素分析

将单因素分析结果中  $P < 0.10$  的因素纳入多因素 logistic 回归方程中分析得出,脾虚夹湿证、服用中药时间 1~4 周及 >4~<8 周为类风湿关节炎使用托法替布后感染发生的保护因素( $OR=0.427, 95\%CI:$

0.184~0.988,  $P < 0.05$ ;  $OR = 0.233$ , 95%  $CI$ : 0.093~0.580,  $P < 0.05$ ;  $OR = 0.328$ , 95%  $CI$ : 0.135~0.799,  $P < 0.05$ ); 而合并有肺间质病变及支气管扩张为使用托法替布后感染发生的危险因素 ( $OR = 3.000$ , 95%  $CI$ : 1.306~6.894,  $P < 0.05$ ;  $OR = 16.615$ , 95%  $CI$ : 1.782~154.945,  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 淋巴细胞计数与感染的关系分析 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\times 10^9/L$ )

项目	感染组 ( $n=53$ )	非感染组 ( $n=158$ )	$t$	$P$
服药前	1.33±0.68	1.26±0.50	0.625	0.430
服药 1 个月后	1.42±0.51	1.48±0.62	0.219	0.641
服药 2 个月后	1.50±0.75	1.39±0.65	0.377	0.541
服药 3 个月后	1.32±0.52	1.40±0.58	0.286	0.595

表 3 感染影响因素的 logistic 回归分析

因素	$P$	$OR$	95% $CI$
性别(女 vs. 男)	0.096	2.343	0.861~6.378
中医证型(vs. 其他证型)			
脾虚夹湿证	0.047	0.427	0.184~0.988
肝肾亏虚证	0.095	0.429	0.158~1.160
湿热阻络证	0.053	0.314	0.097~1.014
痰瘀痹阻证	0.797	1.179	0.337~4.125
服用中药时间(vs. >12 周)			
<1 周	0.285	0.375	0.068~2.054
1~4 周	0.002	0.233	0.093~0.580
>4~<8 周	0.014	0.328	0.135~0.799
8~12 周	0.841	0.902	0.330~2.468
合并肺系疾病(vs. 无)			
肺间质病变	0.010	3.000	1.306~6.894
肺结节	0.690	1.212	0.471~3.116
支气管扩张	0.014	16.615	1.782~154.945
其他	0.426	1.780	0.431~7.355

### 3 讨 论

具有明确靶向性的生物制剂及 JAK 激酶抑制剂已成为治疗 RA 的重要药物。作为我国首个上市的 JAK 激酶抑制剂,托法替布这种新型小分子靶向药物在治疗对氨甲蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中重度活动性 RA、银屑病关节炎和中重度溃疡性结肠炎等疾病方面疗效明显<sup>[6-8]</sup>,但其与生物制剂相似,感染的发生率较其他抗风湿药增加<sup>[9]</sup>。也有研究表明,与生物制剂相比,托法替布的感染发生率更高<sup>[10-11]</sup>。一项针对带状疱疹病毒感染患者的临床观察发现,接受托法替布治疗的 RA 患者带状疱疹发生率为肿瘤坏死因子抑制剂的两倍<sup>[12]</sup>。目前临床上对于 RA 患者

使用托法替布后感染增加的机制尚不清楚,但多数研究表明可能与其通过 JAK/STAT 信号通路抑制细胞因子的胞内信号传导有关。JAK/STAT 信号通路参与了细胞介导及获得性免疫应答<sup>[13]</sup>。抗病毒防御包括通过 JAK 介导的信号通路诱导 1 型(IFN- $\alpha$ )和 2 型(IFN- $\gamma$ )信号通路。托法替布可通过抑制 JAK/STAT 通路干扰干扰素的信号传导和其他炎症反应,从而影响对病毒感染的免疫应答。此外还可以阻断通过 JAK 发出信号的细胞因子从而抑制淋巴细胞的增殖和功能,减少炎症因子产生的同时调节初始免疫反应。对应用托法替布治疗的患者 T 细胞分析显示循环 CD4<sup>+</sup>T 细胞对抗原刺激反应明显降低。对非人类灵长类动物的研究发现托法替布导致了外周血自然杀伤细胞的减少,B 细胞也受到 JAK 抑制剂的影响,淋巴细胞被抑制,免疫系统失调,故感染风险也随之增加。

本研究结果显示,服用中医时间 1~<8 周者较其他时间感染发生率降低,表明中药对感染有一定的防御作用。现代免疫学研究也表明中药具有明显的抑菌作用,可广泛调节免疫功能,是预防感染、减轻感染程度的有效治疗药物<sup>[14]</sup>。王丽华等<sup>[15]</sup>通过随机对照试验证明,与传统西药口服相比,加用中药可明显缩短带状疱疹病毒感染的病程及减少不良反应。张焯晔<sup>[16]</sup>研究表明,中西医结合治疗复杂性尿路感染较单纯西医治疗可明显提升治疗有效率,减少病情反复。目前临床上常用的玉屏风颗粒等,亦有调节免疫功效。近年来,多项基础研究证实,玉屏风散或其提取物可通过抑制体内炎症因子明显提高特异性和非特异性免疫功能<sup>[17-18]</sup>。但相关性分析显示,尽管服用中药可以降低感染风险,但随着服用中药时间的延长,感染的风险又随之增大。这可能与长时间服用中药导致的免疫系统损伤有关。肝脏作为人体重要的免疫器官,通过分泌淋巴细胞、吞噬细胞等捕获和清除细菌、病毒等病原菌,减少感染风险。部分中药如薏苡通络方中常用的苍术、川乌、草乌、全蝎、天麻、独活等长时间服用具有肝毒性,可导致肝细胞凋亡<sup>[19]</sup>。肝脏免疫功能受损,抵御能力下降,不能有效应对病原菌,故易诱发感染。因此,在服用中药增强免疫力的同时,也需谨慎选择适宜的药物,不可长时间服用有明确肝肾损伤的中药,可通过减量或通过某些中药配合使用,达到减毒增效的目的。

中医证型是通过中医四诊合参而得出的综合状态表现。本研究显示脾虚夹湿证较其他证型感染风险降低,表明不同证型之间感染风险也有一定区别。目前有关证型方面的研究也在不断深入,林朝亮等<sup>[20]</sup>、刘剑兰等<sup>[21]</sup>研究发现耐药菌肺炎感染以痰热壅肺证为主,而华胜毅等<sup>[22]</sup>通过回顾性分析发现虚证



出现革兰氏阴性菌高于实证。也有研究发现,随着治疗进行,证型也可出现相互转化,呈现动态演变<sup>[23]</sup>。是否可综合调理患者体质、转化证型,减少感染的发展,值得临床进一步观察和思考。

肺间质病变(interstitial lung disease,ILD)及支气管扩张(bronchiectasis,BR)是 RA 常见的关节外肺部表现。一方面,ILD 及 BR 可诱发 RA。“黏膜起源”假说已得到部分研究者证实,由遗传及环境因素诱发的口腔、气道及胃肠道黏膜的自身抗体稳态失调和慢性炎症及应激可导致免疫耐受丧失从而诱发 RA<sup>[24]</sup>。研究显示,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-17 等多种细胞因子可参与局部组织的炎症反应,还可通过内分泌或者旁分泌途径,促进 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞的活化,加剧 RA 的免疫反应。另一方面,RA 自身的免疫特征及免疫抑制剂等药物的广泛使用使 ILD 及 BR 的发病率明显增加<sup>[25]</sup>。BR 导致的支气管黏膜充血、水肿,ILD 引起的弥漫性肺间质纤维化,均降低了肺部对外界病原菌的抵御及清除能力,增加了真菌及病毒的入侵风险。一项队列研究显示,148 例合并 ILD 的 RA 患者中,96% 患者出现感染,其中呼吸道感染最为常见<sup>[26]</sup>。SWINSON 等<sup>[27]</sup>发现,合并 BR 的 RA 患者感染风险明显增加,其 5 年内病死率为单纯 RA 的 8 倍。本研究分析得出 ILD、BR 是使用托法替布后 RA 发生感染的危险因素,与既往研究结论一致。在临床中既需要对患有 ILD、BR 的人群密切关注,预防高危因素诱发 RA,还需对已有的 RA 患者进行尽早干预,减少肺系疾病及感染的发生。

流行病学数据表明年龄是 RA 发病的重要影响因素<sup>[28]</sup>。带状疱疹、乙型肝炎等病毒可随着年龄的增长而重新被激活,均表示年龄与感染也明显相关。多数研究表明这可能与免疫衰老相关,T、B 细胞数量减少并出现老化,对抗原的免疫应答能力下降,导致抗病原体能力和清除衰老细胞能力下降,故易发生感染,对疫苗失效<sup>[29]</sup>。尽管本研究中未发现两组年龄差异有统计学意义,但可看出感染随着年龄的增加有升高趋势,这可能与样本量较少有关,后续需增大样本量行进一步验证。

综上所述,本研究通过回顾分析得出脾虚夹湿证及服用中药时间 1~<8 周是使用托法替布后感染发生的保护因素,合并有肺间质病变及支气管扩张是 RA 患者使用托法替布后感染发生的危险因素,为后续指导临床治疗提供了参考数据。但本研究纳入的患者为单中心的回顾性病例,可能会存在选择偏倚,未来可进行多中心或前瞻性队列研究进一步验证;此外本研究为临床回顾性研究,未结合基础实验性研究进一步探讨中医证型、服用中药时间长短、肺间质病

变及支气管扩张影响感染发生的相关机制,未来需进一步研究。

## 参考文献

- [1] DHILLON S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77 (18): 1987-2001.
- [2] CHARLES-SCHOEMAN C, BURMESTER G, NASH P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (3): 611.
- [3] FLEISCHMANN R, KREMER J, CUSH J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 495-507.
- [4] WINTHROP K L, PARK S H, GUL A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6): 1133-1138.
- [5] 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]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (9): 1580-1588.
- [6] 罗寰, 张霞, 冯娅娆, 等. 托法替布与益赛普分别联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性分析 [J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 883-887.
- [7] FLEISCHMANN R, MYSLER E, HALL S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093): 457-468.
- [8] 张艳, 王明杰, 薛燕, 等. 不同剂量托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效安全性分析及对血清因子水平的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 114-118.
- [9] 韩强, 潘晨, 郑明伟, 等. 托法替布安全警戒信号挖掘与分析 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(11):

- 1125-1131.
- [10] BALANESCU A R, CITERA G, PASCUALRAMOS V, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11):1491-1503.
- [11] OPDAM M A A, BROEDER N D, VAN DEN BEMT B J F, et al. Higher infection risk for JAK inhibitors tofacitinib and baricitinib compared to subcutaneous biological DMARDs [J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(6):2133-2138.
- [12] CURTIS J R, XIE F, YUN H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(10):1843-1847.
- [13] MAIGA M, LUN S, GUO H, et al. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550) [J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(11):1705-1708.
- [14] 赵永师, 杜娜, 杜艳. 中草药对多重耐药菌的抑制作用及机制研究进展 [J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(4):530-537.
- [15] 王丽华, 宋丽璇, 刘嘉, 等. 益气排毒汤治疗气虚毒滞型带状疱疹疗效观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(2):185-188.
- [16] 张焯晔. 中西医结合治疗复杂性尿路感染的效果 [J]. *医学食疗与健康*, 2022, 20(15):29-32.
- [17] MA J, ZHENG J, ZHONG N, et al. Effects of YuPingFeng granules on acute exacerbations of COPD; a randomized, placebo-controlled study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:3107-3114.
- [18] 刘顺利, 梁萌萌, 刘大英, 等. 玉屏风颗粒通过调控 TLR9/AP-1 信号通路对过敏性鼻炎大鼠鼻黏膜重塑、白三烯水平及免疫调节的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(5):1188-1192.
- [19] 王强, 张湛, 孟庆红, 等. 含肝肾毒性成分中成药风险防范的药学服务实践 [J]. *中国药业*, 2020, 29(10):93-97.
- [20] 林朝亮, 成向进, 李长青, 等. ICU 老年多重耐药菌肺炎的病原学和中医证型分布及与预后相关性的研究 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(10):1784-1787.
- [21] 刘剑兰. 医院获得性耐药菌肺炎中医证候特点和其与炎症指标等相关性研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [22] 华胜毅, 袁思成, 周运航, 等. 不同中医证型重症肺炎耐药菌分布与变化情况分析 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(8):1152-1155.
- [23] 任英莉, 孟宪卿, 王珊珊, 等. 耐药铜绿假单胞菌肺炎中医证型演变规律研究 [J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(12):5-6.
- [24] LEAVY O C, KAWANO -DOURADO L, STEWART I D, et al. Rheumatoid arthritis and idiopathic pulmonary fibrosis: a bidirectional Mendelian randomisation study [J]. *Thorax*, 2024, 79(6):538-544.
- [25] MARTIN L W, PRISCO L C, HUANG W, et al. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(5):1067-1080.
- [26] MENA-VÁZQUEZ N, REDONDO-RODRIGUEZ R, ROJAS-GIMENEZ M, et al. Rate of severe and fatal infections in a cohort of patients with interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: a multicenter prospective study [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1341321.
- [27] SWINSON D R, SYMMONS D, SURESH U, et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis [J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(6):689-691.
- [28] CHALAN P, VAN DEN BERG A, KROESEN B J, et al. Rheumatoid arthritis, immunosenescence and the hallmarks of aging [J]. *Curr Aging Sci*, 2015, 8(2):131-146.
- [29] GORONZY J J, SHAO L, WEYAND C M. Immune aging and rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(2):297-310.

(收稿日期:2024-08-28 修回日期:2024-11-28)

(编辑:成卓)