

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.004

呼吸系统疾病专题

血清 CX3CL1、CCL17 与类风湿关节炎相关间质性肺病患者肺功能及预后的关系研究

朱竹菁, 苏励, 曲环汝, 田雨, 席丽君



基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(202140234)

作者单位: 200032 上海, 上海中医药大学附属龙华医院风湿科

通信作者: 苏励, E-mail: suli2002@vip.sina.com

【摘要】目的 分析血清 C-X3-C 基序趋化因子配体 1(CX3CL1)、C-C 基序趋化因子配体 17(CCL17)与类风湿关节炎相关间质性肺疾病(RA-ILD)患者肺功能及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月上海中医药大学附属龙华医院风湿科收治 RA 患者 295 例,根据是否合并 ILD 分为 ILD 组 115 例和非 ILD 组 180 例,根据预后情况将 RA-ILD 患者分为预后不良亚组和预后良好亚组。检测血清 CX3CL1、CCL17 水平及肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、 FEV_1/FVC 和肺一氧化碳弥散量(DLCO)]。采用 Pearson 相关性分析 RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平与肺功能指标的相关性,多因素 Logistic 回归分析 RA-ILD 患者预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良的价值。**结果** 与非 ILD 组比较,ILD 组血清 CX3CL1、CCL17 水平升高, FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、DLCO 降低($t/P=14.359/ < 0.001, 13.855/ < 0.001, 12.015/ < 0.001, 2.732/0.007, 14.749/ < 0.001, 14.010/ < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示,RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平与 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、DLCO 呈负相关($r=-0.762, -0.711, -0.577, -0.534, -0.707, -0.692, -0.735, -0.672, P$ 均 < 0.001)。随访 5 年,115 例 RA-ILD 患者预后不良发生率为 46.96%。多因素 Logistic 回归分析显示,普通型间质性肺炎和高分辨率电子计算机断层扫描(HRCT)评分、CX3CL1、CCL17 升高为 RA-ILD 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI) = 3.745(1.245 \sim 11.264), 1.051(1.008 \sim 1.095), 1.008(1.003 \sim 1.012), 1.037(1.012 \sim 1.062)$], FEV_1 、 FEV_1/FVC 、DLCO 升高为独立保护因素[$OR(95\%CI) = 0.952(0.896 \sim 0.988), 0.892(0.867 \sim 0.981), 0.857(0.789 \sim 0.949)$]。ROC 曲线分析显示,血清 CX3CL1、CCL17 水平联合预测 RA-ILD 患者预后不良的曲线下面积为 0.875,大于 CX3CL1、CCL17 单独预测的 0.783、0.788($Z=2.807, 2.698, P=0.005, 0.007$)。**结论** RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平升高,与肺功能降低和预后不良有关,血清 CX3CL1、CCL17 水平联合检测对 RA-ILD 患者预后具有较高的预测价值。

【关键词】 类风湿关节炎;间质性肺疾病;C-X3-C 基序趋化因子配体 1;C-C 基序趋化因子配体 17;肺功能;预后**【中图分类号】** R563.9;R593.22**【文献标识码】** A

A study on the relationship between serum CX3CL1, CCL17 and lung function and prognosis in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease Zhu Zhujing, Su Li, Qu Huanru, Tian Yu, Xi Lijun. Department of Rheumatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Su Li, E-mail: suli2002@vip.sina.com

Funding program: Shanghai Municipal Health Commission Health Industry Clinical Research Special Project (202140234)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum C-X3-C motif chemokine ligand 1 (CX3CL1) and C-C motif chemokine ligand 17 (CCL17) with lung function and prognosis in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease (RA-ILD). **Methods** 295 RA patients admitted to the Rheumatology Department of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to January 2018 were selected. They were divided into ILD group (115 cases) and non ILD group (180 cases) based on the presence of ILD. RA-ILD patients were divided into poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup based on their prognosis. Detect serum levels of CX3CL1 and CCL17, as well as lung function indicators [forced expiratory volume at 1 second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC , and lung carbon monoxide diffusion (DLCO)]. Pearson correlation analysis was used to examine the correlation between serum CX3CL1 and CCL17 levels and lung function indicators in RA-ILD patients. Multivariate logistic regression a-

analysis was used to identify the factors influencing poor prognosis in RA-ILD patients. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the value of serum CX3CL1 and CCL17 levels in predicting poor prognosis in RA-ILD patients. **Results** Compared with the non-ILD group, the serum levels of CX3CL1 and CCL17 in the ILD group increased, while FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, and DLCO decreased ($t/P=14.359/<0.001$, $13.855/<0.001$, $12.015/<0.001$, $2.732/0.007$, $14.749/<0.001$, $14.010/<0.001$). Pearson correlation analysis showed that serum CX3CL1 and CCL17 levels in RA-ILD patients were negatively correlated with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, and DLCO ($r=-0.762$, -0.711 , -0.577 , -0.534 , -0.707 , -0.692 , -0.735 , -0.672 , all $P<0.001$). During a 5-year follow-up, the incidence of poor prognosis in 115 RA-ILD patients was 46.96%. Multivariate logistic regression analysis showed that common type interstitial pneumonia, high-resolution computed tomography (HRCT) score, CX3CL1, and elevated CCL17 were independent risk factors for poor prognosis in RA-ILD patients [OR (95% CI)=3.745 (1.245–11.264), 1.051 (1.008–1.095), 1.008 (1.003–1.012), 1.037 (1.012–1.062)], FEV₁, FEV₁/FVC Elevated DLCO is an independent protective factor [OR (95% CI)=0.952 (0.896–0.988), 0.892 (0.867–0.981), 0.857 (0.789–0.949)]. ROC curve analysis showed that the area under the curve for predicting poor prognosis in RA-ILD patients with serum CX3CL1 and CCL17 levels combined was 0.875, which was greater than the 0.783 and 0.788 predicted by CX3CL1 and CCL17 alone ($Z=2.807$, 2.698 , $P=0.005$, 0.007). **Conclusion** Elevated serum levels of CX3CL1 and CCL17 in RA-ILD patients are associated with decreased lung function and poor prognosis. The combined detection of serum levels of CX3CL1 and CCL17 has high predictive value for the prognosis of RA-ILD patients.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Interstitial lung disease; C-X3-C motif chemokine ligand 1; C-C motif chemokine ligand 17; Lung function; Prognosis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种系统性、慢性自身免疫疾病,近年来其在全球范围内的患病率和发病率均呈逐年上升趋势^[1]。RA 不仅能累及关节和周围组织,还可引起多种关节外表现,其中间质性肺疾病 (ILD) 是 RA 最具破坏性的关节外并发症,也是导致 RA 患者死亡的重要原因之一^[2]。及时评估 RA-ILD 患者肺功能和预测其预后对改善患者预后非常重要。研究表明,免疫炎症反应参与 RA-ILD 发生发展^[3]。C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (CX3CL1) 是一种趋化因子,能通过结合 C-X3-C 基序趋化因子受体 1 (CX3CR1) 促进炎症反应发生发展^[4]。C-C 基序趋化因子配体 17 (CCL17) 也是一种趋化因子,能通过结合 C-C 基序趋化因子受体 4 (CCR4) 促进炎症反应发生发展^[5]。研究报道, CX3CL1 与系统性硬化症患者 ILD 进展有关, CCL17 与肺表面活性蛋白 C 基因突变引起的 ILD 有关,并影响患者肺功能^[6-7]。本研究拟探讨血清 CX3CL1、CCL17 与 RA-ILD 患者肺功能及预后的关系,以期改善 RA-ILD 患者预后提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月上海中医药大学附属龙华医院风湿科收治 RA 患者 295 例,根据是否合并 ILD 分为 ILD 组和非 ILD 组。ILD 组 115 例,男 23 例、女 92 例;年龄 42~75 (64.10±9.23) 岁; RA 病程 3~15 年,中位数 7.00 (4.00, 9.00) 年; RA-ILD 病程 6~55 个月,中位数 22.00 (13.00, 28.00) 个月;活动分期:急性活动期 54 例,亚急性活动期 33 例,慢性迁延期 18 例,稳定期 10 例;基础病:高血

压 19 例,糖尿病 10 例。非 ILD 组 180 例,男 36 例、女 144 例;年龄 39~83 (62.76±9.43) 岁; RA 病程 1~14 年,中位数 7.00 (4.00, 9.00) 年;活动分期:急性活动期 84 例,亚急性活动期 51 例,慢性迁延期 28 例,稳定期 17 例;基础病:高血压 27 例,糖尿病 13 例。2 组性别、年龄、RA 病程、活动分期比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2016-XS-513),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:① RA 符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》诊断标准^[8];② RA-ILD 符合《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》诊断标准^[9],经高分辨率电子计算机断层扫描 (HRCT) 确诊。(2) 排除标准:① 合并肺结核、慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤等其他引起肺功能异常的肺部疾病;② 合并恶性肿瘤;③ 未行 HRCT 检查和临床资料缺失;④ 合并急性慢性感染;⑤ 非 RA 引起的 ILD;⑥ 入院时已经发生进展性 RA-ILD。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CX3CL1、CCL17 水平检测:RA 患者入院次日晨采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清,使用上海瓦兰生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附试剂盒检测 CX3CL1、CCL17 水平。

1.3.2 肺功能检查:RA 患者入院后均使用德国耶格肺功能仪 (MasterScreen Diffusion 组合式) 测量第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、FEV₁/FVC

和肺一氧化碳弥散量(DLCO)。FEV₁ 正常值:男性为 3.0~4.0 L,女性为 2.0~3.0 L;FVC 正常值:男性为 4.0~5.0 L,女性为 3.0~4.0 L;FEV₁/FVC 正常值:70%~80%;DLCO 正常值:26.5~32.9 mmHg。

1.3.3 RA 标志物检测:RA 患者入院次日晨采集空腹肘静脉血 5 ml,使用全自动生化分析仪(日本日立,型号 LABOSPECT 008 α;原装配套试剂盒)检测类风湿因子、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、C 反应蛋白、红细胞沉降率、免疫球蛋白 G。

1.3.4 预后评价:通过电话或门诊对 RA-ILD 患者随访 5 年(6 个月随访 1 次),统计预后不良发生情况,随访截止于发生终点事件[进展性 RA-ILD 和死亡,进展性 RA-ILD^[10]包括纤维进展性 RA-ILD、RA-ILD 急性加重(表现为呼吸衰竭,影像学可观察到新的弥漫性肺泡损害)]或 2023 年 1 月。根据预后情况将 RA-ILD 患者分为预后不良亚组和预后良好亚组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用 U 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 t 或 U 检验;Pearson 相关性分析血清 CX3CL1、CCL17 水平与肺功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归模型分析 RA-ILD 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CX3CL1、CCL17 水平比较 ILD 组患者血清 CX3CL1、CCL17 水平高于非 ILD 组($P<0.05$),见表 1。

2.2 2 组肺功能指标比较 ILD 组患者 FEV₁、FVC、

FEV₁/FVC、DLCO 低于非 ILD 组($P<0.01$),见表 2。

表 1 ILD 组与非 ILD 组血清 CX3CL1、CCL17 水平比较 ($\bar{x}\pm s, ng/L$)

Tab.1 Comparison of serum CX3CL1 and CCL17 levels between ILD group and non ILD group

组别	例数	CX3CL1	CCL17
非 ILD 组	180	522.74±211.44	168.44±56.00
ILD 组	115	918.48±258.45	257.39±50.09
t 值		14.359	13.855
P 值		<0.001	<0.001

2.3 2 组亚组 RA 标志物比较 随访 5 年,无失访病例,115 例 RA-ILD 患者预后不良发生率为 46.96%(54/115),其中死亡 14 例,纤维进展性 RA-ILD 12 例,RA-ILD 急性加重 28 例。预后不良亚组与与预后良好亚组类风湿因子、抗 CCP 抗体、C 反应蛋白、红细胞沉降率、免疫球蛋白 G 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 血清 CX3CL1、CCL17 水平与肺功能指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、DLCO 呈负相关($r=-0.762、-0.711、-0.577、-0.534、-0.707、-0.692、-0.735、-0.672, P$ 均<0.001)。

2.5 不同预后 RA-ILD 患者临床/病理特征比较 预后不良亚组 RA-ILD 病程长于预后良好亚组,普通型间质性肺炎比例、HRCT 评分、CX3CL1、CCL17 水平高于预后良好亚组,FEV₁、FEV₁/FVC、DLCO 和使用肿瘤坏死因子抑制剂比例低于预后良好亚组($P<0.05$),2 亚组患者性别、年龄、活动分期、基础病、吸烟、关节畸形、气促比例、FVC 等比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 ILD 组与非 ILD 组肺功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of lung function indicators between ILD group and non ILD group

组别	例数	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)	DLCO(mmHg)
非 ILD 组	180	2.61±0.24	3.53±0.44	75.26±6.11	27.78±1.77
ILD 组	115	2.15±0.36	3.37±0.53	65.12±5.16	24.84±1.75
t 值		12.015	2.732	14.749	14.010
P 值		<0.001	0.007	<0.001	<0.001

表 3 预后不良亚组与预后良好亚组 RA 标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of RA biomarkers between poor prognosis subgroups and good prognosis subgroups

组别	例数	类风湿因子(U/ml)	抗 CCP 抗体(U/ml)	C 反应蛋白(mg/L)*	红细胞沉降率(mm/h)	免疫球蛋白 G(g/L)*
预后良好亚组	61	99.08±16.32	131.58±33.20	36.13(20.18, 64.44)	63.10±28.88	14.96(10.61, 17.83)
预后不良亚组	54	105.36±23.99	141.43±27.39	36.70(19.64, 75.23)	64.85±27.05	15.06(10.29, 18.34)
t/U 值		1.657	1.722	0.235	0.335	0.406
P 值		0.100	0.088	0.814	0.738	0.685

注:*为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

2.6 多因素 Logistic 回归分析 RA-ILD 患者预后不良的危险因素 以 RA-ILD 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:普通型间质性肺炎和 HRCT 评分、CX3CL1、CCL17 升高为 RA-ILD 患者预后不良的独立危险因素,FEV₁、FEV₁/FVC、DLCO 升高为独立保护因素($P < 0.05$),见表 5。

2.7 血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良的价值 绘制血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CX3CL1、CCL17 水平联合预测 RA-ILD 患者预后不良的 AUC 为 0.875,大于 CX3CL1、CCL17 单独预测的 0.783、0.788 ($Z =$

表 4 不同预后 RA-ILD 患者临床/病理特征比较

Tab.4 Comparison of clinical/pathological characteristics of RA-ILD patients with different prognoses

资料		预后良好亚组(n=61)	预后不良亚组(n=54)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	11(18.03)	12(22.22)	0.314	0.575
	女	50(81.97)	42(77.78)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		62.72±9.20	65.67±9.09	1.723	0.088
活动分期[例(%)]	急性活动期	26(42.62)	28(51.85)	1.639	0.101
	亚急性活动期	16(26.23)	17(31.48)		
	慢性迁延期	10(16.39)	8(14.82)		
	稳定期	9(14.76)	1(1.85)		
RA-ILD 病程(月)*		18.00(10.50,26.00)	26.00(20.00,31.25)	3.701	<0.001
ILD 类型[例(%)]	普通型间质性肺炎	16(26.23)	39(72.22)	24.282	<0.001
	特发性间质性肺炎	45(73.77)	15(27.78)		
基础病[例(%)]	高血压	8(13.11)	11(20.37)	1.093	0.296
	糖尿病	4(6.56)	6(11.11)	0.284	0.594
吸烟[例(%)]		6(9.84)	8(14.81)	0.664	0.415
关节畸形[例(%)]		27(44.26)	30(55.56)	1.461	0.227
气促[例(%)]		24(39.34)	28(51.85)	1.809	0.179
HRCT 评分($\bar{x} \pm s$,分)		110.48±7.64	123.02±23.54	3.745	<0.001
FEV ₁ ($\bar{x} \pm s$,L)		2.28±0.29	2.00±0.38	4.496	<0.001
FVC($\bar{x} \pm s$,L)		3.38±0.48	3.36±0.59	0.159	0.874
FEV ₁ /FVC($\bar{x} \pm s$,%)		68.99±5.14	61.24±5.16	8.055	<0.001
DLCO($\bar{x} \pm s$,mmHg)		25.41±1.82	24.19±1.43	3.956	<0.001
治疗方法[例(%)]	激素	45(73.77)	42(77.78)	0.250	0.617
	来氟米特	34(55.74)	23(42.59)	1.980	0.159
	艾拉莫德	16(26.23)	7(12.96)	3.151	0.076
	环磷酰胺/吗替麦考酚酯	14(22.95)	10(18.52)	0.341	0.559
	肿瘤坏死因子抑制剂	19(31.15)	7(12.96)	5.413	0.020
CX3CL1($\bar{x} \pm s$,ng/L)		799.78±213.49	1 052.55±239.90	5.979	<0.001
CCL17($\bar{x} \pm s$,ng/L)		232.61± 41.84	285.38± 43.70	6.612	<0.001

注:* 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 RA-ILD 患者预后不良的危险因素

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in RA-ILD patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
RA-ILD 病程延长	0.060	0.034	3.149	0.076	1.062	0.994~ 1.134
普通型间质性肺炎	1.320	0.562	5.525	0.019	3.745	1.245~ 11.264
HRCT 评分升高	0.050	0.021	5.529	0.019	1.051	1.008~ 1.095
FEV ₁ 升高	-0.053	0.021	6.370	0.005	0.952	0.896~ 0.988
FEV ₁ /FVC 升高	-0.091	0.045	4.618	0.003	0.892	0.867~ 0.981
DLCO 升高	-0.121	0.041	8.710	<0.001	0.857	0.789~ 0.949
使用肿瘤坏死因子抑制剂	0.071	0.962	0.005	0.941	1.074	0.163~ 7.075
CX3CL1 升高	0.007	0.002	12.293	<0.001	1.008	1.003~ 1.012
CCL17 升高	0.036	0.012	8.596	<0.001	1.037	1.012~ 1.062

2.807、2.698, $P=0.005、0.007$), 见表 6 和图 1。

表 6 血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良的价值分析

Tab.6 Value analysis of serum CX3CL1 and CCL17 levels in predicting poor prognosis in RA-ILD patients

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
CX3CL1	869.04 ng/L	0.783	0.697~0.855	0.889	0.557	0.446
CCL17	249.29 ng/L	0.788	0.702~0.859	0.982	0.475	0.457
二者联合		0.875	0.800~0.929	0.870	0.738	0.608

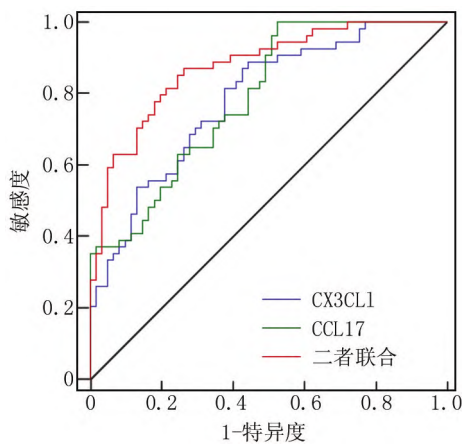


图 1 血清 CX3CL1、CCL17 水平预测 RA-ILD 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CX3CL1 and CCL17 levels predicting poor prognosis in RA-ILD patients

3 讨论

ILD 是多种原因引起的非间质炎症反应和纤维化疾病,最终可引起肺间质纤维化和肺泡功能丧失^[11]。RA 作为一种以侵蚀性关节炎为主要表现的自身免疫病,极易侵犯到呼吸系统导致 ILD, RA-ILD 病情进展较慢,但仍有部分患者可在 5 年内进展为严重限制性肺功能障碍或病情急性加重,最终导致死亡^[12]。目前临床多采用抗炎、免疫抑制剂、抗纤维化等药物治疗 RA-ILD,但由于其机制尚未完全明确预后仍然较差^[13]。本研究中 RA-ILD 患者预后不良发生率为 46.96%,与国内学者报道接近^[10],说明 RA-ILD 预后不良率较高。

炎症反应是 RA-ILD 发生发展的重要机制之一, RA 免疫异常和某些特异性抗体能促进炎症细胞因子大量生成,造成肺间质炎症反应和纤维化,进而导致 RA-ILD 发生发展^[14]。趋化因子是一类对免疫细胞具有趋化作用的小分子肽物质,能通过结合其特异性受

体募集炎症细胞触发炎症级联反应^[15]。CX3CL1 是趋化因子 C-X3-C 亚家族唯一成员,能结合其唯一受体 CX3CR1 激活相关信号通路促进炎症反应进展^[16]。既往研究指出^[17], CX3CL1 在 RA 小鼠滑膜成纤维细胞中高表达,提示 CX3CL1 可能参与 RA 相关病理过程。同时实验显示,抑制 CX3CL1 能阻断核因子- κ B 信号通路介导的肺动脉高压小鼠炎症反应,进而改善肺功能^[18]。CX3CL1 在特发性肺纤维化的成纤维细胞和细胞外基质中过量表达,下调 CX3CL1 能阻断 CX3CL1/CX3CR1 轴抑制特发性肺纤维化发展^[19]。CCL17 是趋化因子 C-C 亚家族成员,能通过结合其受体 CCR4 抑制免疫细胞功能或激活多种胞内细胞信号通路促进炎症反应发生发展^[20]。CCL17 在 RA 患者纤维样滑膜细胞中高表达参与炎症反应启动,而下调 CCL17 能改善 RA 炎症反应^[21]。同时 CCL17 在辐射诱导的放射性肺纤维化模型中呈高表达^[22]。因此推测, CX3CL1、CCL17 可能参与 RA-ILD 过程。

本结果显示, RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平升高,并随着肺功能降低而升高,是预后不良的独立危险因素。分析原因可能是血清 CX3CL1 水平升高能激活 CX3CL1/CX3CR1 轴, CCL17 水平升高能激活 CCL17/CCR4 轴,通过促进促炎细胞浸润或激活相关通路导致肺部炎症损伤加重,进而影响肺功能和降低预后。研究也指出,下调 RA-ILD 小鼠 CX3CL1 表达能抑制肺部促炎型巨噬细胞浸润,进而改善肺纤维化和功能^[23];阻断 CCL17 表达能改善 RA 中树突状细胞浸润和炎症因子分泌^[5]。同时 CX3CL1 与 CCL17 还能分别通过激活信号转导和转录激活因子与转化生长因子- β /母亲抗肢瘫同系物信号通路,加剧肺部纤维化,导致肺功能和预后降低^[24-25]。本结果还显示,普通型间质性肺炎和 HRCT 评分升高也是 RA-ILD 患者预后不良的独立危险因素。普通型间质性肺炎是基于 HRCT 进行病理分型,其特征是两肺外周和基底部不一致结构扭曲、网状异常、蜂窝灶,这些特征改变是 RA-ILD 肺功能降低的重要因素;HRCT 评分是根据 RA-ILD 纤维化程度建立的评分,其分值越高表示纤维化程度越高,因此预后更差^[26]。

最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 CX3CL1、CCL17 水平联合预测的 AUC 为 0.875,显著大于 CX3CL1、CCL17 单独预测。这说明检测二者水平有助于 RA-ILD 患者预后预测,且二者联合检测能提升 RA-ILD 患者预后不良的预测价值。

综上所述, RA-ILD 患者血清 CX3CL1、CCL17 水平升高与肺功能降低密切相关,是预后不良的独立危

险因素,血清 CX3CL1、CCL17 水平联合检测对预测 RA-ILD 患者预后不良的价值较高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱竹菁:提出研究思路,实施研究过程,论文撰写和修改; 苏励:设计研究方案,论文审核;曲环汝、田雨:数据收集和统计学分析;席丽君:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18 (10): 591-602. DOI: 10.1038/s41584-022-00827-y.
- [2] Yu KH, Chen HH, Cheng TT, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (1): e28501. DOI: 10.1097/MD.00000000000028501.
- [3] 鲁锦翔,达明莲,康国荣,等.炎症介质在类风湿关节炎间质性肺疾病发病中的作用[J].*临床荟萃*, 2018, 33(2): 173-176. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2018.02.022.
- [4] 梁丽,李丹,王利,等.慢性阻塞性肺疾病患者中血清亲环素 A、趋化因子 CX3CL1 表达水平及临床意义[J].*现代生物医学进展*, 2022, 22 (12): 2260-2264. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.012.
- [5] 崔东源,王晓非.CCL17 在类风湿关节炎患者外周血清中的表达及意义[J].*中国医科大学学报*, 2015, 44 (10): 913-916, 920. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.10.012.
- [6] Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Palchevskiy V, et al. Augmented concentrations of CX3CL1 are associated with interstitial lung disease in systemic sclerosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (11): e0206545. DOI: 10.1371/journal.pone.0206545.
- [7] Otsubo Y, Fujita Y, Ando Y, et al. Elevated serum TARC/CCL17 levels associated with childhood interstitial lung disease with SFTPC gene mutation [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57 (7): 1820-1822. DOI: 10.1002/ppul.25950.
- [8] 中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊断及治疗指南[J].*中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (4): 265-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.014.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.005.
- [10] 陈宁,马龙新,刁朝玥,等.类风湿关节炎相关间质性肺疾病预后风险因素:一项多中心回顾性临床研究[J].*中华风湿病学杂志*, 2023, 27 (3): 171-177. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20220518-00210.
- [11] 黄慧.间质性肺疾病临床诊疗年度进展 2021 [J].*中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45 (1): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211020-00729.
- [12] Laria A, Lurati AM, Zizzo G, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A practical review [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 5 (9): 837133. DOI: 10.3389/fmed.2022.837133.
- [13] 刘欢,罗凤鸣.类风湿关节炎相关间质性肺疾病的早期诊断及药物治疗进展[J].*国际呼吸杂志*, 2017, 37 (15): 1193-1196. DOI:

10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.15.016.

- [14] 吕程娜,唐攀,郭伦,等.血清标记物在类风湿关节炎相关间质性肺疾病中的作用[J].*生命的化学*, 2021, 41 (1): 41-48. DOI: 10.13488/j.smhx.20200345.
- [15] 孙琦娟,穆敏,陶欣荣.CXC 趋化因子配体 12 及其受体信号轴调控肺纤维化的研究进展[J].*中华劳动卫生职业病杂志*, 2022, 40 (3): 235-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20210413-00196.
- [16] 李宁,王应.CX3CL1-CX3CR1 轴参与小胶质细胞、神经元及其交互的调控[J].*生理科学进展*, 2023, 54 (1): 38-45. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2023.01.007.
- [17] Jones BA, Riegsecker S, Rahman A, et al. Role of ADAM-17, p38 MAPK, cathepsins, and the proteasome pathway in the synthesis and shedding of fractalkine/CX₃ CL1 in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (11): 2814-2825. DOI: 10.1002/art.38095. PMID: 23897050.
- [18] 罗云梅,李铭铭,熊乙林,等.基于 CX3CL1 介导的炎症反应研究淫羊藿苷对缺氧诱导的肺动脉高压小鼠的作用[J].*中草药*, 2022, 53 (4): 1068-1075. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.013.
- [19] Rivas-Fuentes S, Herrera I, Salgado-Aguayo A, et al. CX3CL1 and CX3CR1 could be a relevant molecular axis in the pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17 (15): 2357-2361. DOI: 10.7150/ijms.43748.
- [20] Lupancu TJ, Eivazitor M, Hamilton JA, et al. CCL17/TARC in autoimmunity and inflammation-not just a T-cell chemokine [J]. *Immunol Cell Biol*, 2023, 101 (7): 600-609. DOI: 10.1111/imcb.12644.
- [21] Zhang Y, Aldridge J, Vasileiadis GK, et al. Recombinant adiponectin induces the production of pro-inflammatory chemokines and cytokines in circulating mononuclear cells and fibroblast-like synoviocytes from non-inflamed subjects [J]. *Front Immunol*, 2021, 2 (11): 569883. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569883.
- [22] Su L, Dong Y, Wang Y, et al. Potential role of senescent macrophages in radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6): 527. DOI: 10.1038/s41419-021-03811-8.
- [23] Mizutani S, Nishio J, Kondo K, et al. Treatment with an anti-CX3CL1 antibody suppresses M1 macrophage infiltration in interstitial lung disease in SKG mice [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14 (5): 474. DOI: 10.3390/ph14050474.
- [24] Isozaki T, Otsuka K, Sato M, et al. Synergistic induction of CX3CL1 by interleukin-1 β and interferon- γ in human lung fibroblasts: involvement of signal transducer and activator of transcription 1 signaling pathways [J]. *Transl Res*, 2011, 157 (2): 64-70. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.11.007.
- [25] Wang QR, Liu SS, Min JL, et al. CCL17 drives fibroblast activation in the progression of pulmonary fibrosis by enhancing the TGF- β /Smad signaling [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 210: 115475. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115475.
- [26] 张成强,房丽华,刘晓萍,等.肺高分辨率 CT 评分对类风湿关节炎相关间质性肺病患者预后的分析[J].*中华风湿病学杂志*, 2018, 22 (11): 757-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2018.11.008.

(收稿日期:2023-09-06)