

本文引用: 赵悦, 张霞, 冯娅娆, 任占芬. 清肺化痰汤联合托法替布治疗类风湿关节炎合并间质性肺炎的疗效及安全性分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(9): 1764-1770.

清肺化痰汤联合托法替布治疗类风湿关节炎合并 间质性肺炎的疗效及安全性分析

赵悦*, 张霞, 冯娅娆, 任占芬

河北北方学院附属第一医院风湿免疫科, 河北 张家口 075000

[摘要] **目的** 基于临床疗效、血清白细胞介素-32(IL-32)、纤维凝胶蛋白-3(ficolin-3)、涎液化糖链抗原(KL-6)探究清肺化痰汤辅助治疗类风湿关节炎合并间质性肺炎(RA-ILD)的临床疗效及安全性。**方法** 选取2022年5月至2023年5月河北北方学院附属第一医院160例RA-ILD患者,根据随机数字表法分为对照组($n=80$)、研究组($n=80$)。对照组在常规治疗的基础上服用托法替布,研究组在对照组基础上采用清肺化痰汤治疗,研究组患者中药治疗均与中医证型相符,符合中医辨证论治基本原则。比较两组临床疗效、不良反应及治疗前后中医证候积分、疼痛评分(VAS)、病情活动度(DAS28)、呼吸困难指数、肺功能[呼气峰值流速(PEFR)、肺总容量(TLC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)]、血清因子[类风湿因子(RF)、IL-32、ficolin-3、KL-6]水平。**结果** 研究组临床总有效率高于对照组($P<0.05$);研究组治疗后中医证候积分、VAS、DAS28评分、呼吸困难指数低于对照组($P<0.05$);研究组治疗后PEFR、TLC、 FEV_1 /FVC、DLCO高于对照组($P<0.05$);研究组治疗后血清RF、IL-32、KL-6水平低于对照组,ficolin-3水平高于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 清肺化痰汤联合托法替布治疗RA-ILD患者,可提高临床疗效,改善临床症状、呼吸困难程度,降低病情活动度,减轻疼痛程度,并可促进肺功能恢复,抑制炎症反应,延缓病情进展,且具有一定安全性。

[关键词] 类风湿关节炎;间质性肺炎;托法替布;清肺化痰汤;疗效;肺功能

[中图分类号]R249

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.09.025

Efficacy and safety analysis of Qingfei Huayu Decoction combined with tofacitinib in treating rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

ZHAO Yue*, ZHANG Xia, FENG Yarao, REN Zhanfen

Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University,
Zhangjiakou, Hebei 075000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Qingfei Huayu Decoction (QFHYD) as an adjuvant therapy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD), based on assessment of clinical efficacy and measurement of serum interleukin-32 (IL-32), ficolin-3, and Krebs von den Lungen-6 (KL-6) levels. **Methods** A total of 160 patients with RA-ILD admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from May 2022 to May 2023 were selected and assigned into a control group ($n=80$) and a study group ($n=80$) using a random number table method. The control group received tofacitinib in addition to conventional therapy, while the study group was treated with QFHYD based on the control group's regimen. The herbal treatments administered to the patients in the study group were tailored to each patient's Chinese medicine (CM) pattern, adhering to the fundamental principles of CM pattern identification and treatment. Clinical efficacy, adverse reactions,

[收稿日期]2025-03-28

[基金项目]张家口市重点研发计划项目(2221091D)。

[通信作者]* 赵悦,女,硕士,主治医师,E-mail:bi30153@163.com。

and pre- and post-treatment CM pattern scores, visual analogue scale (VAS) scores, disease activity score based on 28 joints (DAS28), dyspnea index, pulmonary function parameters [including peak expiratory flow rate (PEFR), total lung capacity (TLC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) ratio, and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO)], as well as serum factor levels [including rheumatoid factor (RF), IL-32, ficolin-3, and KL-6] were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the study group exhibited lower CM pattern scores, VAS scores, DAS28 scores, and dyspnea index compared to the control group ($P<0.05$). Additionally, the study group demonstrated higher values in PEFR, TLC, FEV₁/FVC, and DLCO than the control group after treatment ($P<0.05$). Serum levels of RF, IL-32, and KL-6 were lower, while the level of ficolin-3 was higher in the study group after treatment compared to the control group ($P<0.05$). No significant difference was observed in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of QFHLYD and tofacitinib in the treatment of patients with RA-ILD can enhance clinical efficacy, alleviate clinical symptoms and severity of dyspnea, reduce disease activity, mitigate pain intensity, promote recovery of pulmonary function, suppress inflammatory responses, and delay disease progression, demonstrating a favorable safety profile.

[**Keywords**] rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; tofacitinib; Qingfei Huayu Decoction; efficacy; pulmonary function

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见自身免疫性疾病,临床主要表现为手足关节活动受限、对称性多关节炎等;RA可造成关节处损伤、多个脏器受损,其中间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)是其常见并发症,RA患者中有20%~45%会并发ILD;临床表现为进行性呼吸困难、胸痛等,RA-ILD患者早期无明显症状,随着病情进展易出现肺部纤维化,导致肺功能异常、肺动脉高压等,5年生存率为50%~60%,急性加重期病死率可高达50%^[1-2]。临床常采用免疫抑制剂、抗风湿药物、糖皮质激素等对其进行治疗,其中托法替布属于Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂,可缓解关节疼痛、肿胀等症状,稳定RA患者病情活动度,但临床疗效较为局限^[3-4]。中医学认为RA属于“痹证”范畴,ILD属于“肺痹”“肺痿”等范畴,而RA-ILD患者主要证型为肺热血瘀证。清肺化痰汤具有利血通痹、祛风除湿、通经活络、宣发肺气、逐瘀化痰之效,可抑制肺纤维化进程,增强细胞免疫功能,并可促进成骨细胞分化,防止骨破坏,可用于治疗自身免疫性疾病^[5-6]。但目前鲜有应用该方联合托法替布治疗RA-ILD的报道,鉴于此,本研究主要观察其联合治疗的临床

疗效,并分析其对临床症状、肺功能、血清细胞因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年5月至2023年5月河北北方学院附属第一医院160例RA-ILD患者,根据随机数字表法分为对照组(80例)、研究组(80例)。经本院伦理委员会审核批准(伦理编号K2022103)。两组一般资料均衡可比($P>0.05$),见表1。(1)纳入标准。①符合RA诊断标准^[7]。关节及其周围晨僵感 ≥ 1 h,3个及以上区域关节部位的关节炎,腕、掌指或近端指间关节炎中关节肿胀 ≥ 1 个,对称性关节炎,皮下结节,手部X线改变,血清中类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平升高,符合上述 ≥ 4 项即可确诊;②符合RA-ILD诊断标准^[8]:多关节晨僵 ≥ 1 h且不明原因的手指浮肿,RF水平 ≥ 2 倍正常值上限且C反应蛋白 >8 mg/L,高分辨CT可见间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎及胸腔多部位受累;③符合中医肺热血瘀证诊断标准^[9]:干咳、关节疼痛、胸闷气短、咽干,舌暗少津或苔薄白,脉细数;④就诊前3个月未使

表1 两组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$),例(%)]

Table 1 Comparison of general data between the two groups [($\bar{x}\pm s$), cases(%)]

组别	n	性别		年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	RA 病程/年	RA-ILD 病程/个月	吸烟史		RA疾病活动度		ILD类型	
		男	女					有	无	中度	重度	普通型	特异性
研究组	80	28(35.00)	52(65.00)	45.35 \pm 4.28	23.63 \pm 2.11	6.85 \pm 1.73	21.82 \pm 4.74	32(40.00)	48(60.00)	53(66.25)	27(33.75)	58(72.50)	22(27.50)
对照组	80	25(31.25)	55(68.75)	43.96 \pm 5.21	24.19 \pm 2.03	7.28 \pm 1.89	23.41 \pm 6.80	35(43.75)	45(56.25)	56(70.00)	24(30.00)	60(75.00)	20(25.00)
χ^2 值		0.254		1.844	1.711	1.501	1.716	0.231		0.259		0.129	
P值		0.614		0.067	0.089	0.135	0.088	0.631		0.611		0.719	

用抗纤维化治疗;⑤心、肝、肾等脏器功能正常;⑥首次接受系统化治疗;⑦既往无关节手术史;⑧签署知情同意书。(2)排除标准。①伴有肺部感染、肺部肿瘤、肺泡出血等;②精神病患者;③合并肺气肿等呼吸性疾病;④因类风湿性关节炎导致行动能力丧失;⑤合并肺结核等传染性疾病。

1.2 方法

两组均行常规治疗,包括健康宣教、饮食指导等,口服醋酸泼尼松(河南润弘制药股份有限公司,国药准字H41020342,规格:5 mg,批号:20190306)0.5 mg/kg,治疗4周后减少剂量,每周减少5 mg直至10 mg维持治疗;口服吡非尼酮(北京凯因科技股份有限公司,国药准字H20193259,规格:200 mg,批号:20200105)200 mg/次,连续治疗3 d,然后依据病情增加药物剂量,每次增加200 mg,药物维持剂量为400 mg,3次/d;口服羟氯喹(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格:0.2 g,批号:20200203)200 mg/次,2次/d,连续治疗12周。于此基础上,对照组口服托法替布(天地恒一制药股份有限公司,国药准字H20213360,规格:5 mg,批号:20210511),5 mg/次,2次/d,连续治疗12周。研究组在对照组基础上口服清肺化痰汤,药物组成:生地黄、积雪草各30 g,桃仁、仙茅、淫羊藿、川续断各15 g,丹参、黄芩各9 g,生甘草6 g,由本院中药房煎制,150 mL/次,2次/d,连续治疗12周,确保药材品种正确,道地药材优先,农药残留与重金属符合《中华人民共和国药典》(2020版)限量标准,煮沸后文火维持30~40 min,总煎煮时间45~60 min,煎煮液过滤后,浓缩至1:1~1:2。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗12周后比较两组临床疗效^[10]:显效:关节肿胀、关节疼痛、呼吸不畅等临床症状体征基本消失,实验室指标改善程度>75%,肺部异常间质性改变区域、炎症浸润程度明显减小,肺功能、动脉血气分析指标明显改善;有效:临床症状体征明显好转,30%≤实验室指标改善程度≤75%,肺部异常间质性改变区域、炎症浸润程度轻微减少,肺功能、动脉血气分析指标有所改善;无效:未达到上述标准。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 中医证候积分 观察两组治疗前后中医证候积分^[11]:干咳、关节疼痛、胸闷气短、咽干指按照无、

轻、中、重分别记为0、1、2、3分,舌脉象不计分。

1.3.3 疼痛评分、病情活动度、呼吸困难指数 视觉模拟评分量表(visual analog scale, VAS)评估疼痛程度^[12]:采用0~10 cm直尺评估,总分为10分,得分与疼痛程度呈正相关。28个关节疾病活动度(disease activity score based on 28 joints, DAS28)评分评估疾病活动度^[13]:压痛关节数(tender joint count, TJC)、肿胀关节数(swollen joint count, SJC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、医生对疾病的总体评估(evaluator's global assessment of disease activity, EGA), $DAS28=[0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.70 \times \ln(\text{红细胞沉降率})] \times 1.08 + 0.16$ 。呼吸困难指数^[14]:0分,只有剧烈活动时才见呼吸困难;1分,在平地快走或上坡时见气短、呼吸困难;2分,行走时比同龄人慢,或在平地行走过程中需停下休息;3分,平地行走100 m时需暂停休息;4分,因呼吸困难严重,难以离开房间,或在完成穿衣、脱衣等日常动作时出现呼吸困难。

1.3.4 肺功能 采用CHEST 8800D肺功能检测仪(上海寰熙医疗器械公司)检测呼气峰值流速(peak expiratory flow rate, PEFR)、肺总容量(total lung capacity, TLC)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)水平。

1.3.5 血清因子 采集两组治疗前后空腹外周静脉血5 mL离心10 min分离血清(3 500 r/min, $r=13.5$ cm)。比浊法检测RF水平(购自上海酶联生物公司);ELISA法检测血清白细胞介素-32(interleukin-32, IL-32)水平(购自上海玉博生物公司)、纤维凝胶蛋白-3(Ficolin-3, ficolin-3)水平(购自上海酶联生物公司);采用乳胶凝集比浊法检测血清透明质糖链抗原(Krebs von den lungen-6, KL-6)水平(购自上海康朗生物公司)。ficolin-3水平正常范围18~36 μg/mL, KL-6水平正常范围<500 U/mL。

1.3.6 不良反应 观察治疗期间两组不良反应:皮疹、肝功能轻度异常、恶心、呕吐、腹泻。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料采用“例(%)”表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。详见表2。

表2 两组临床疗效比较[例(%)]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [cases(%)]

组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效
研究组	80	7(8.75)	34(42.50)	39(48.75)	73(91.25)
对照组	80	18(22.50)	35(43.75)	27(33.75)	62(77.50)
χ^2 值					5.736
<i>P</i> 值					0.017

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

两组治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组干咳、关节疼痛、胸闷气短、咽干评分均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$)。详见表3。

2.3 两组患者治疗前后VAS评分、DAS28评分、呼吸困难指数比较

两组治疗前疼痛评分、病情活动度、呼吸困难指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组

VAS评分、DAS28评分、呼吸困难指数低于治疗前,且研究组VAS评分、DAS28评分、呼吸困难指数均低于对照组($P<0.05$)。详见表4。

2.4 两组患者肺功能比较

两组治疗前肺功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组PEFR、TLC、FEV₁/FVC、DLCO高于治疗前,且研究组PEFR、TLC、FEV₁/FVC、DLCO均高于对照组($P<0.05$)。详见表5。

2.5 两组患者血清因子水平比较

两组治疗前血清因子水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清RF、IL-32、KL-6水平低于治疗前, ficolin-3水平高于治疗前,且研究组血清RF、IL-32、KL-6水平均低于对照组, ficolin-3水平高于对照组($P<0.05$)。详见表6。

2.6 两组患者不良反应发生率比较

两组均无血栓形成、胃肠道穿孔等严重不良反应发生。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表7。

3 讨论

外来抗原刺激导致自身抗原功能紊乱,激活T细胞,从而促发RA病变;肺脏由于富含胶原纤维、

表3 两组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 3 Comparison of CM pattern scores between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	<i>n</i>	干咳		关节疼痛		胸闷气短		咽干	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	2.41±0.28	0.83±0.21*	2.53±0.23	0.94±0.30*	2.34±0.29	0.79±0.24*	2.31±0.33	0.73±0.23*
对照组	80	2.36±0.31	1.37±0.25*	2.49±0.24	1.41±0.36*	2.29±0.34	1.23±0.35*	2.25±0.36	0.98±0.31*
<i>t</i> 值		1.071	14.793	1.076	8.971	1.001	9.273	1.099	5.793
<i>P</i> 值		0.286	0.000	0.283	0.000	0.318	0.000	0.273	0.000

注:与治疗前对比,* $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后疼痛评分、病情活动度、呼吸困难指数比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of scores of VAS and DAS28 and dyspnea index between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VAS评分/分		DAS28评分/分		呼吸困难指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	5.16±1.12	2.43±0.79*	5.91±1.05	3.62±0.61*	2.34±0.48	1.31±0.32*
对照组	80	4.99±1.08	2.97±0.95*	5.73±1.01	4.41±0.75*	2.25±0.46	1.70±0.41*
<i>t</i> 值		0.977	3.909	1.105	7.309	1.211	6.707
<i>P</i> 值		0.330	0.000	0.271	0.000	0.228	0.000

注:与治疗前对比,* $P<0.05$ 。

表 5 两组肺功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of pulmonary function between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PEFR(L/s)		TLC/L		FEV ₁ /FVC(%)		DLCO/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	1.87±0.32	3.88±0.44*	2.25±0.33	3.62±0.51*	55.42±5.13	72.98±8.36*	52.79±5.82	83.86±7.65*
对照组	80	1.93±0.37	3.52±0.41*	2.31±0.42	3.19±0.46*	56.34±5.46	64.59±7.43*	53.80±6.17	72.15±6.92*
t 值		1.097	5.354	1.005	5.600	1.098	6.709	1.065	10.153
P 值		0.274	0.000	0.317	0.000	0.274	0.000	0.288	0.000

注:与治疗前对比,*P<0.05。

表 6 两组血清因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 6 Comparison of serum factor levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	RF/(U/mL)		IL-32/(pg/mL)		ficolin-3/(μg/mL)		KL-6/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	80	68.04±7.23	18.05±2.64*	162.89±20.75	123.76±14.62*	14.19±2.17	17.39±2.78*	271.38±25.13	186.62±16.99*
对照组	80	66.83±6.97	23.12±3.72*	159.47±19.15	138.41±16.04*	14.57±2.45	15.83±2.61*	267.46±23.75	208.12±19.05*
t 值		1.078	9.941	1.083	6.038	1.038	3.659	1.014	7.534
P 值		0.283	0.000	0.280	0.000	0.301	0.000	0.312	0.000

注:与治疗前对比,*P<0.05。

表 7 两组不良反应发生率比较[例(%)]

Table 7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [cases(%)]

组别	n	皮疹	肝功能轻度异常	恶心/呕吐	腹泻	感染	总发生
研究组	80	1(1.25)	0(0.00)	2(2.50)	2(2.50)	0(0.00)	5(6.25)
对照组	80	2(2.50)	1(1.25)	3(3.75)	1(1.25)	1(1.25)	8(10.00)
χ ² 值							0.754
P 值							0.385

血管,是 RA 患者极易侵犯的器官,RA-ILD 发病机制可能与炎症细胞浸润、间质纤维化、免疫功能失常等有关^[15-16]。RA-ILD 常见证型为肺热血瘀证,火热有余,潜伏至深、积聚成毒,则毒损肺络;正气耗伤、血行不畅,而致瘀血从生,热、毒、瘀蕴结于肺而发为本病,治疗原则应为调气和血、清热解毒、通痹止痛、活血化痰、宣肺化痰。

托法替布可抑制 JAK/STAT 信号通路活化,调节免疫细胞的信号传导,降低病情活动度,减轻疼痛反应,并可阻断炎症反应,抑制免疫系统过度激活,促进关节功能恢复,延缓关节破坏进程,还可抑制 T 细胞、B 细胞活化及金属基质蛋白酶生成,保护软骨组织^[17-18]。清肺化痰汤方中生地黄清热凉血、养阴生津、滋阴补肾,积雪草清热利湿、解毒消肿、活血化痰,二者共为君药,具有滋阴壮水、清热凉血的功效,可清除肺热、解除痹毒,又可活血散瘀;桃仁活血祛瘀、止咳平喘、消肿止痛,仙茅温肾阳壮、祛除寒湿、行血消肿、活血通经,淫羊藿补肾壮阳、祛风除湿、强

筋健骨,丹参活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈、养血安神,上述诸药合为臣药,可清泄瘀热、清热凉血;黄芩清热燥湿、泻火解毒,川续断补中益气、祛风除湿、活血止痛、清热化痰、强筋壮骨,二者共为佐药,可滋而不腻,清而不寒,又可活血而不伤正;生甘草为使药。诸药合用共奏清肺化痰、补益肺肾、清热解毒、祛痰止咳、通络止痛、活血行气、祛风除湿之功^[9]。现代药理学研究认为,清肺化痰汤中诸药合用可抑制炎症-氧化应激反应,纠正破骨-成骨平衡,干扰滑膜基质降解,减轻关节功能损害,拮抗成纤维样滑膜细胞活化,并可调节机体免疫功能,抑制肺泡上皮细胞凋亡,减轻肺组织损伤^[20]。本研究发现,联合治疗后总有效率明显升高,并可降低中医证候积分。VAC-CHI 等^[21]研究表明,托法替布可用于治疗 RA-ILD,且具有一定治疗效果。姚静慧等^[22]研究表明,清肺化痰方治疗 RA 相关进行性纤维化表型间质性肺病的疗效确切。分析其原因可能为联合治疗可调节机体免疫功能,抑制肺泡上皮细胞凋亡,其中清肺化痰汤

可祛风解毒、除湿消肿、活血通络,抑制炎症反应、血管增生,保护软骨,从而提高治疗效果、改善临床症状。WANG 等^[23]研究表明,托法替布可减轻疼痛程度,降低 RA 疾病活动度。邵文丽等^[24]研究表明,川续断、丹参、黄芩等中药材具有镇痛作用。本研究发现联合治疗后 VAS 评分、DAS28 评分、呼吸困难指数降低。分析其原因可能为联合治疗可抑制滑膜细胞增生,改善软骨细胞功能,并可抑制巨噬细胞表达,控制关节、肺部炎症反应,缓解肺部缺氧状态,从而减轻疼痛程度,降低疾病活动度,改善呼吸困难程度。肺部受累是 RA 常见并发症之一,可表现为弥漫性肺间质纤维化、胸膜病变、肺血管炎等,导致肺功能改变^[25-26]。HASHEMIAN 等^[27]研究表明,托法替布可保护肺功能。陈志勇等^[28]研究表明,清肺化痰汤可减轻肺组织损伤。本研究显示联合治疗后 PEFr、TLC、FEV1/FVC、DLCO 显著升高。究其原因可能是联合治疗可增强机体免疫力,促进支气管平滑肌舒张,缓解支气管痉挛,减轻血管损伤,从而促进肺功能恢复。RA 患者体内体液免疫反应异常,促使关节液中出现大量 RF;KL-6 由 II 型肺泡细胞、呼吸性细支气管上皮细胞分泌,且为 ILD 病理阶段的生物学标志物,可加重肺泡上皮细胞损伤,评估 RA-ILD 患者肺组织损伤程度;IL-32 可促进多种趋化因子生成,且与红细胞沉降率、RF 水平呈正相关,并可放大炎症级联反应,提高炎症细胞黏附功能,促进肺部纤维化形成;ficolin-3 是由 II 型肺泡上皮细胞、支气管上皮细胞纤毛分泌的,可抑制炎症反应,减轻肺组织损伤,阻碍破骨细胞、血管生成,减缓关节破坏程度,参与 RA-ILD 发生发展过程^[29-33]。本研究发现,联合治疗后血清 RF、IL-32、KL-6 水平降低, ficolin-3 水平升高,安全性较高,提示联合治疗可抑制炎症反应,缓解 RA-ILD 病情进展。推测其原因可能为联合治疗可抑制 T 细胞产生促炎性细胞因子、B 细胞分泌免疫球蛋白,促进单核细胞向巨噬细胞分化,抑制血管通透性亢进,并可纠正免疫平衡失调,增加内源性抗炎物质生成量,从而减少炎症因子释放、抑制免疫反应。

综上所述,清肺化痰汤联合托法替布治疗 RA-ILD 患者的疗效显著,可改善临床症状,减轻疼痛程度,降低疾病活动度,改善呼吸困难程度,并可改善肺功能,抑制炎症反应,控制病情进展,且具有一定

安全性。但本研究后续仍需开展多中心、大样本试验完善相关中西医治疗方案,并监测托法替布浓度,同时需进一步验证清肺化痰汤中的作用机制。

参考文献

- [1] AKIYAMA M, KANEKO Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2022, 21(5): 103056-103066.
- [2] GUO L H, WANG J, LI J S, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15(29): 1455346-1455356.
- [3] SINGH A, GOYAL M K, MIDHA V, et al. Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis (TACOS): A randomized controlled trial[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2024, 119(7): 1365-1372.
- [4] ABDULRAHIM H, SHARLALA H, ADEBAJO A O. An evaluation of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019, 20(16): 1953-1960.
- [5] 苏帆, 聂恒, 骆晓天, 等. 化痰清肺汤辅助治疗冠心病合并肺部感染血症患者的临床疗效[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(10): 1460-1465.
- [6] 王德祥, 原佳雯, 陆沁云, 等. 清肺化痰通腑方治疗时机对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征治疗效果及预后的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2025, 28(12): 1500-1505.
- [7] 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 & Rheumatism*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [8] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组, 国家风湿病数据中心. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 558-565.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 309.
- [10] VONKEMAN H E, VAN DE LAAR M A. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: How are they performing[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2013, 25(3): 354-359.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 104.
- [12] GIORDANO T P, GUZMAN D, CLARK R, et al. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale[J]. *HIV Clinical Trials*, 2004, 5(2): 74-79.
- [13] MORIMOTO M, TAKAI K, NAKAJIMA K, et al. Development

- of the chronic obstructive pulmonary disease activity rating scale: reliability, validity and factorial structure[J]. *Nursing & Health Sciences*, 2003, 5(1): 23–30.
- [14] 刘欣欣, 王浩彦, 张曼林, 等. 改良版英国医学研究会呼吸困难量表评分及肺功能测定对慢性阻塞性肺疾病患者运动能力的预测价值研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(6): 404–406.
- [15] SAMBATARO G, PALMUCCI S, LUPPI F. Editorial: Multidisciplinary approach to interstitial lung disease associated with systemic rheumatic diseases[J]. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2022, 9(13): 1112872–1112882.
- [16] MATTESON E L, MATUCCI-CERINIC M, KREUTER M, et al. Patient-level factors predictive of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic review[J]. *Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open*, 2023, 9(3): e003059–e003069.
- [17] SHI Y Z, XIE Y S, ZHANG G F, et al. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: A real-world study in China [J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2022, 17(3): 703–714.
- [18] NISHAL S, JHAWAT V, PHAUGAT P, et al. In vitro characterization of tofacitinib loaded novel nanoemulgel for topical delivery for the management of rheumatic arthritis[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2022, 48(8): 374–383.
- [19] 郑惠之, 黄 梅, 马一丹, 等. 清肺补肾化痰法治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病临床疗效及对血气指标与肺功能影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(2): 133–136.
- [20] 陈晓东, 孙 俊. 清肺补肾化痰法联合西医对 COPD 患者肺功能及锁链素水平的影响[J]. *陕西中医*, 2017, 38(1): 34–35.
- [21] VACCHI C, MANFREDI A, CASSONE G, et al. Tofacitinib for the treatment of severe interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis[J]. *Case Reports in Medicine*, 2021, 21(1): 2845–2855.
- [22] 姚静慧, 王运超, 赵哲虹, 等. 清肺化痰方联合吡非尼酮治疗肺热血瘀型类风湿关节炎相关进行性纤维化表型间质性肺病的临床疗效[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(9): 58–63.
- [23] WANG S H, LI Y, TANG Y C, et al. A prospective observational cohort study of the efficacy of tofacitinib plus iguratimod on rheumatoid arthritis with usual interstitial pneumonia [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(23): 1215450–1215460.
- [24] 邵文丽, 刘志刚, 尹加亮, 等. 蚕苧通痹汤治疗类风湿关节炎相关间质性肺病痰瘀阻络证 41 例[J]. *环球中医药*, 2024, 17(2): 325–328.
- [25] FUJITA K, OHKUBO H, NAKANO A, et al. Decreased peak expiratory flow rate associated with mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: A preliminary report[J]. *Chronic Respiratory Disease*, 2022, 19(1): 153–163.
- [26] LANG D, AKBARI K, WALCHERBERGER S, et al. Computed tomography findings as determinants of pulmonary function tests in fibrotic interstitial lung diseases—Network—analyses and multivariate models[J]. *Chronic Respiratory Disease*, 2020, 17(1): 7025–7035.
- [27] HASHEMIAN S M R, FARHADI T. A narrative review on tofacitinib: The properties, function, and usefulness to treat coronavirus disease 2019[J]. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 2023, 13(4): 192–198.
- [28] 陈志勇, 陈艳华. 清肺化痰逐瘀汤加减对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肺功能及动脉血气指标的影响[J]. *中医研究*, 2020, 33(6): 27–29.
- [29] KONDOH Y, MAKINO S, OGURA T, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Respiratory Investigation*, 2021, 59(6): 709–740.
- [30] KWON O C, PARK M C, KIM Y G. Interleukin-32 as a biomarker in rheumatic diseases: A narrative review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(15): 1140373–1140383.
- [31] NAZIR T, TAHA N, ISLAM A, et al. The role of pro-inflammatory mediator interleukin-32 in osteoclast differentiation[J]. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 20(2): 121–125.
- [32] 高冬梅, 张艳春, 许文静, 等. 类风湿关节炎合并肺间质病变患者血清 ficolin-3、PTX3 表达及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(9): 1148–1152.
- [33] 王柳青, 陈 芳, 江裕杰, 等. KL-6 在类风湿关节炎合并间质性肺病患者中的表达及其临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(8): 131–135.

(本文编辑 苏 维)