

类风湿关节炎合并肺间质疾病患者 Treg/Th17 免疫失衡与肠道菌群变化的关系*

陈庆娜¹ 刘彦洁¹ 李良霄² 马利娜³ 肖冉冉²

(1. 石家庄市人民医院感染性疾病科, 河北 石家庄 050031; 2. 邯郸市第一医院感染性疾病科, 河北 邯郸 056007; 3. 邯郸市第四医院泌尿外科, 河北 邯郸 056200)

【摘要】 目的 探讨类风湿关节炎(RA)合并肺间质疾病(ILD)患者调节性 T 细胞(Treg 细胞)/辅助性 T 细胞(Th17 细胞)免疫失衡与肠道菌群变化的关系。方法 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月于石家庄市人民医院收治的 RA 患者 100 例为研究对象, 纳入 RA 组。根据临床症状、X 射线及胸部 HRCT 检查评估结果, 将 RA 组分为 RA-ILD 组 39 例和 NO-ILD 组 61 例。收集两组患者基线资料; 检测 Treg/Th17 细胞及相关因子; 对粪便 DNA 样本 16S rRNA V3-V4 区域进行生物信息学分析; 使用 Spearman 相关性分析检验 RA-ILD 患者肠道菌群丰度与 Treg/Th17 相关性。结果 与 NO-ILD 组相比, RA-ILD 组的 Shannon 指数、Observed_species 指数及 Chao1 指数均明显较低, 类杆菌属(*Bacteroides*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、梭状芽孢杆菌属(*Acuformics-Prevot*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、韦荣球菌属(*Veilonella*)相对丰度均明显较低, 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobactena*)、戈登菌属(*Ciordonaspp*)、放线菌门(*Actinobacteri*)、普雷沃菌属(*Prerotella*)相对丰度均明显较高, Treg 细胞比例及 Treg/Th17 明显较低, IL-23、IL-17 水平及 Th17 细胞比例明显较高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Treg/Th17 与类杆菌属、嗜血杆菌属、韦荣球菌属、真杆菌属、厚壁菌门、乳杆菌属的相对丰度呈明显正相关(均 $P < 0.05$), 与普雷沃菌属、变形菌门、梭状芽孢杆菌属、放线菌门、戈登菌属、拟杆菌门呈明显负相关(均 $P < 0.05$)。结论 RA 合并 ILD 患者存在 Treg/Th17 细胞比例失衡, 而肠道菌群失衡可能是其失衡的主要原因。

【关键词】 类风湿关节炎; 肺间质病变; Treg/Th17 失衡; 肠道菌群变化; 相关性

【中图分类号】 R593.22 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.025

Study on the relationship between Treg/Th17 immune imbalance and intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis complicated with pulmonary interstitial disease

CHEN Qingna¹, LIU Yanjie¹, LI Liangxiao², MA Lina³, XIAO Ranran²

(1. Department of Infectious Diseases, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050031, China; 2. Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Handan, Handan 056007, Hebei, China; 3. Department of Urology, The Fourth Hospital of Handan, Handan 056200, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between Treg/Th17 immune imbalance and intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis complicated with pulmonary interstitial disease (RA-ILD). **Methods** 100 patients with RA treated in our hospital from June 2021 to June 2022 were selected and included in the RA group. According to the clinical symptoms, X-ray and chest HRCT examination, the RA group was divided into RA-ILD group ($n=39$) and NO-ILD group ($n=61$). The clinical data and laboratory indexes of the two groups were collected. Treg/Th17 cells and related factors were detected. The fecal DNA was collected and extracted, and the 16s rRNA V3-V4 region of the samples was sequenced by Illumina Miseq sequencing platform, and the sequencing data were analyzed by bioinformatics. Spearman correlation analysis was used to test the correlation between intestinal flora abundance and Treg/Th17 in pa-

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划(211460753)

引用本文: 陈庆娜, 刘彦洁, 李良霄, 等. 类风湿关节炎合并肺间质疾病患者 Treg/Th17 免疫失衡与肠道菌群变化的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 760-765. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.025

tients with RA-ILD. **Results** Compared with NO-ILD group, the Shannon index, Observed species index and Chao1 index of RA-ILD group were significantly lower, the relative abundance of Bacteroidetes, Haemophilus, Acuformic-Prevot, Firmicutes, Eubacterium, Lactobacillus and Veronella were significantly lower, and the relative abundances of Bacteroides, Proteus, Gordonella, actinomycetes, Prevos were significantly higher, and the proportion of Treg cells and Treg/Th17 were significantly lower. The levels of IL-23, IL-17 and the proportion of Th17 cells were significantly higher ($P < 0.05$). Treg/Th17 was correlated with the relative abundance of *Clostridium*, *Virococcus*, *Lactobacillus*, *Haemophilus*, *Haemophilus*, *Bacterium* and *Pleurota* ($P < 0.05$), and negatively correlated with *Clostridium*, *Gordonella*, *Prevotella*, *Proteus*, *Actinomycetes* and *Bacteroides* ($P < 0.05$). **Conclusion** There is an imbalance in the proportion of Treg/Th17 cells in patients with RA complicated with ILD, and the imbalance of intestinal flora may be the main reason for the imbalance.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Pulmonary interstitial disease; Treg/Th17 imbalance; Intestinal flora changes; Correlation

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)发病机制复杂,多累及肺组织。有研究显示,类风湿关节炎合并肺间质疾病(Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease, RA-ILD)是 RA 患者死亡的关键因素^[1]。临床针对 RA-ILD 的发病机制仍未彻底阐明,多数研究认为 RA-ILD 与环境、感染、遗传等因素相关,其中由肠道菌群失调引起的免疫紊乱是 RA-ILD 进展的主要发病机制^[2]。肠道作为机体内最大免疫器官,在确保机体免疫、维持肠道微生态平衡等过程中发挥关键作用^[3]。CD4⁺T 细胞作为辅助性 T 细胞(Thelper cell 17, Th17)和调节性 T 细胞(Regulatory cells, Treg)细胞共同的前体细胞,是启动免疫应答的重要细胞,在局部微环境刺激下,CD4⁺T 细胞向 Th17 和 Treg 细胞分化。有关研究显示,Th17/Treg 平衡有助于维护机体稳态^[4-5]。近期还有研究报道,肠道微生物通过调节神经内分泌系统、机体免疫系统过程影响 RA 进展^[6]。然而 Th17/Treg 平衡与肠道菌群在 RA-ILD 疾病中的相关性报道较少。因此,为证实 Th17/Treg 和肠道菌群是否会影 响 RA-ILD 进展,本研究分析了 RA-ILD 患者的外周血 Th17/Treg 细胞与肠道菌群的相关性,以期 为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取石家庄市人民医院 2021 年 6 月—2022 年 6 月收治的 RA 患者 100 例纳入 RA 组。根据临床症状、X 射线及胸部 HRCT 检查评估结果,将 RA 组分为 RA-ILD 组 39 例和 NO-ILD 组 61 例。纳入标准:①RA 符合 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟制定的 RA 诊断标准^[7]。②ILD 符合 2002 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会提出的诊断标准^[8],且为初诊患者。③年龄>18 周岁。④临床资料完整。排除标准:①合并肺结核、恶性肿瘤、支气管扩张等呼吸系统疾病史。②合并心功能不全或其他结缔组织疾病。③由吸入性有机物、吸烟、物理因素等引起的

ILD。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 收集两组患者身体质量指数(BMI)、病程、年龄、疾病活动性评分 28(DAS28)、性别、吸烟史、肿痛及疼痛关节数、晨僵时间的临床资料。于患者入院 24 h 内收集其空腹静脉血 3 mL,使用流式细胞仪(美国 BD 公司 FACS Canto II 型)检测患者 Treg/Th17 细胞比例;使用酶联免疫吸附法检测血清白介素-23(IL-23)、白介素-17(IL-17)水平。收集两组患者入院后 48 h 内第 1 次排便样本中间部位置于无菌管中,每个样本再称取 0.2 g 分装于无菌 EP 管中,剩余样本贮存于-80℃冰箱。

1.2.2 基因 PCR 扩增及测序 送检样本进行粪便 16S rRNA 基因测序,包括肠道菌群 DNA 提取、V3-V4 可变区扩增及测序、16S rRNA 序列分析等。提取、定量后取肠道菌群 DNA 于离心管,将其作为模板扩增 16S rRNA 基因 V3-V4 区(338F: 5'-TGAGGATGCCCTCCGTCGT-3', 806R: 5'-CCTGATGHVCCCAWAGATTA-3')。使用电泳检测 PCR 产物、纯化,并作为二轮 PCR 模板,再进行扩增,然后再重复以上过程。然后构建文库,使用 Illumina Hiseq2500 测序平台进行测序。

1.2.3 菌群检测与分析 数据处理及 OTU 分类:对测序生成的原始数据进行剪切、拼接、过滤,最终得到有效数据。使用 version 2.4.2 软件进行分类单元(Operational taxonomic unit, OTU)聚类,输出 OTU 的代表序列。将输出的代表序列与数据库比对,得到 OTU 的注释信息,分析肠道菌群种类及结构。Alpha 多样性分析:简称 α 多样性,使用 α 多样性指数(Observed species, Chao1, Simpson, Shannon)反映样本内微生物群落多样性和丰富度。Beta 多样性分析:简称 β 多样性,即不同环境下群落间物种组成。利用 R 软

件对 UniFra 矩阵进行非度量多维尺度分析 (Non-metric multidimensional scaling, NMDS), 使用二维排列图反映群落样本结构。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数 (%) 表示, 进行 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 使用秩和检验进行分析。使用 Spearman 相关性分析检验 RA-ILD 患者肠道菌群丰度与 Treg/Th17 相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床比较 两组患者一般临床资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般临床比较 [$\bar{x} \pm s$], $M(P_{25}, P_{75})$, n]

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

项目	RA-ILD 组 ($n=39$)	NO-ILD 组 ($n=61$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别				
男	16	34	2.060	0.151
女	23	27		
年龄(岁)	56.70 \pm 9.69	54.41 \pm 8.91	1.211	0.229
BMI(kg/m ²)	23.23 \pm 3.50	23.85 \pm 3.32	0.892	0.375
病程(年)	8.66 (4.29, 12.74)	6.81 (3.27, 10.09)	1.430	0.192
吸烟史				
无	18	35	1.203	0.273
有	21	26		
DAS28	5.09 \pm 1.41	4.76 \pm 1.35	1.172	0.244
肿胀关节数	7.25 \pm 2.75	6.82 \pm 2.62	0.785	0.434
疼痛关节数	6.86 \pm 3.10	6.44 \pm 2.91	0.686	0.494
晨僵时间(min)	30 (8.21, 88.39)	29 (15.03, 115.36)	1.182	0.122

2.2 两组患者肠道菌群多样性分析

2.2.1 菌群 α 多样性分析 利用 α 多样性指数 Observed species 绘制稀释曲线: 随着测序数量增加, 曲线表现为上升趋势, 说明大量物种被发现; 当抽取序列到 7 000~8 000 条时, 曲线接近平缓, 提示测序数据量合理, 基本可覆盖样本中所有细菌种类, 见图 1A。构建稀释曲线结果: 当每个样本中抽取序列约为 1 000 条时, 曲线趋于平缓, 提示数据量足以反映样本中大部分微生物丰富度信息, 见图 1B。此外, 与 NO-ILD 组患者相比, RA-ILD 组反映物种丰富度的 Shannon 指数、Observed_species 指数及 Chao1 指数均明显较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 RA-ILD 组患者肠道微生物菌群物种多样性及丰富度均明显降低, 见表 2。

2.2.2 菌群 β 多样性分析 通过 NMDS 结果显示, 两组间有一定重叠, 但能形成可区分的肠道菌群分布, 且 Stress=0.093, 故此分析比较可靠。见图 2。

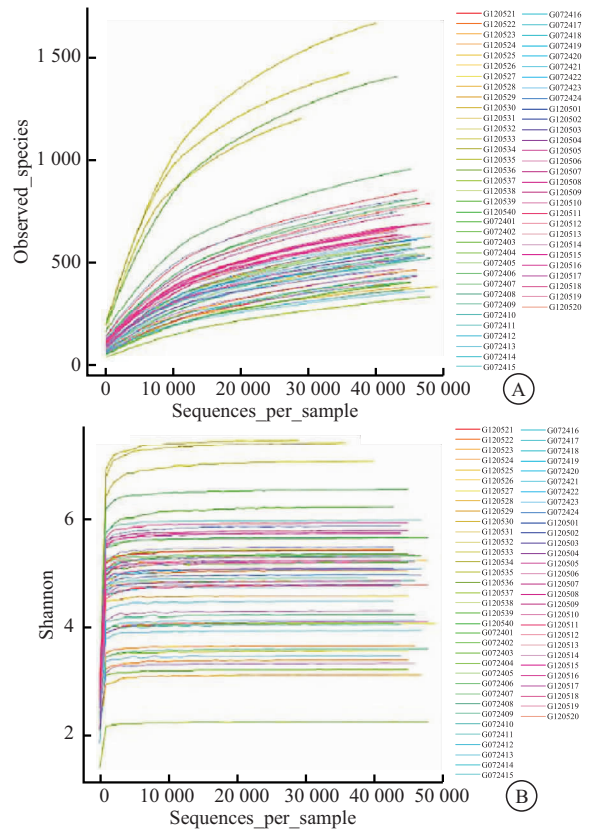


图 1 Observed species 指数 (A)、Shannon 指数 (B) 的稀释曲线图

Figure 1 Dilution curves of Observed species index (A) and Shannon index (B)

表 2 两组患者肠道菌群 α 多样性指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of α diversity index of intestinal microbiota between the two groups

多样性指数	RA-ILD 组 ($n=39$)	NO-ILD 组 ($n=61$)	t	P
Shannon	2.04 \pm 0.18	3.41 \pm 0.51	16.121	< 0.001
Observed_species	267.28 \pm 40.26	371.26 \pm 47.58	11.300	< 0.001
Chao1	452.06 \pm 65.12	597.81 \pm 75.34	9.936	< 0.001

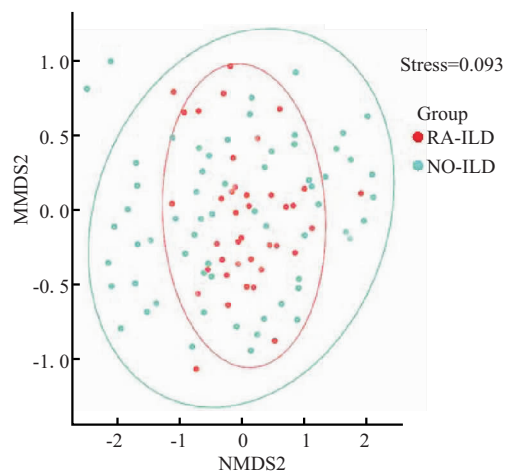


图 2 NMDS 分析图

Figure 2 NMDS analysis diagram

2.3 两组患者肠道菌群物种分析 比较两组肠道菌群在门水平、属水平相对丰度后, 结果发现门水平上,

两组患者肠道菌群以变形菌门(*Proteoacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、放线菌门和拟杆菌门(*Saccharoia*)为主,其中 RA-ILD 组的厚壁菌门相对丰度明显低于 NO-ILD 组,拟杆菌门、放线菌门(*Actinobacteria*)及变形菌门相对丰度明显高于 NO-ILD 组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在属水平上,两组患者肠道菌群以乳杆菌属(*Lactobacillus*)、普雷沃菌属(*Prevotellax*)、类杆菌属(*Sacteroletes*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、唾液乳杆菌属、梭状芽孢杆菌属、韦荣球菌属(*Veilonella*)、戈登菌属、真杆菌属(*Eubacterium*)为主,其中 RA-ILD 组的乳杆菌属、类杆菌属、嗜血杆菌属、梭状芽孢杆菌属(*Acuformis-Prevot*)、韦荣球菌属、真杆菌属相对丰度明显低于 NO-ILD 组,普雷沃菌属、戈登菌属(*Ciaordone PP*)相对丰度明显高于 NO-ILD 组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组的唾液乳杆菌属相对丰度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 两组患者肠道菌群物种分析($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Species analysis of intestinal flora of the two groups

项目	RA-ILD 组 (n=39)	NO-ILD 组 (n=61)	t	P
门水平				
拟杆菌门	25.26±2.75	15.22±1.82	21.987	<0.001
厚壁菌门	58.04±8.10	73.04±8.65	8.668	<0.001
变形菌门	4.04±0.41	2.10±0.26	28.986	<0.001
放线菌门	10.50±1.57	7.56±1.32	10.083	<0.001
其他	1.62±0.22	1.53±0.14	2.503	0.014
属水平				
乳杆菌属	57.71±7.56	62.76±7.82	3.190	0.002
普雷沃菌属	14.58±2.05	8.62±1.41	17.229	<0.001
类杆菌属	6.67±0.61	7.57±0.85	5.731	<0.001
嗜血杆菌属	4.40±0.27	5.36±0.45	12.000	<0.001
唾液乳杆菌属	3.06±0.30	2.97±0.24	1.657	0.101
梭状芽孢杆菌属	2.50±0.27	2.76±0.30	4.392	<0.001
韦荣球菌属	2.40±0.26	2.75±0.28	6.267	<0.001
戈登菌属	1.41±0.30	0.57±0.24	15.468	<0.001
真杆菌属	4.57±0.42	5.30±0.47	7.890	<0.001
其他	1.70±0.30	1.25±0.23	8.462	<0.001

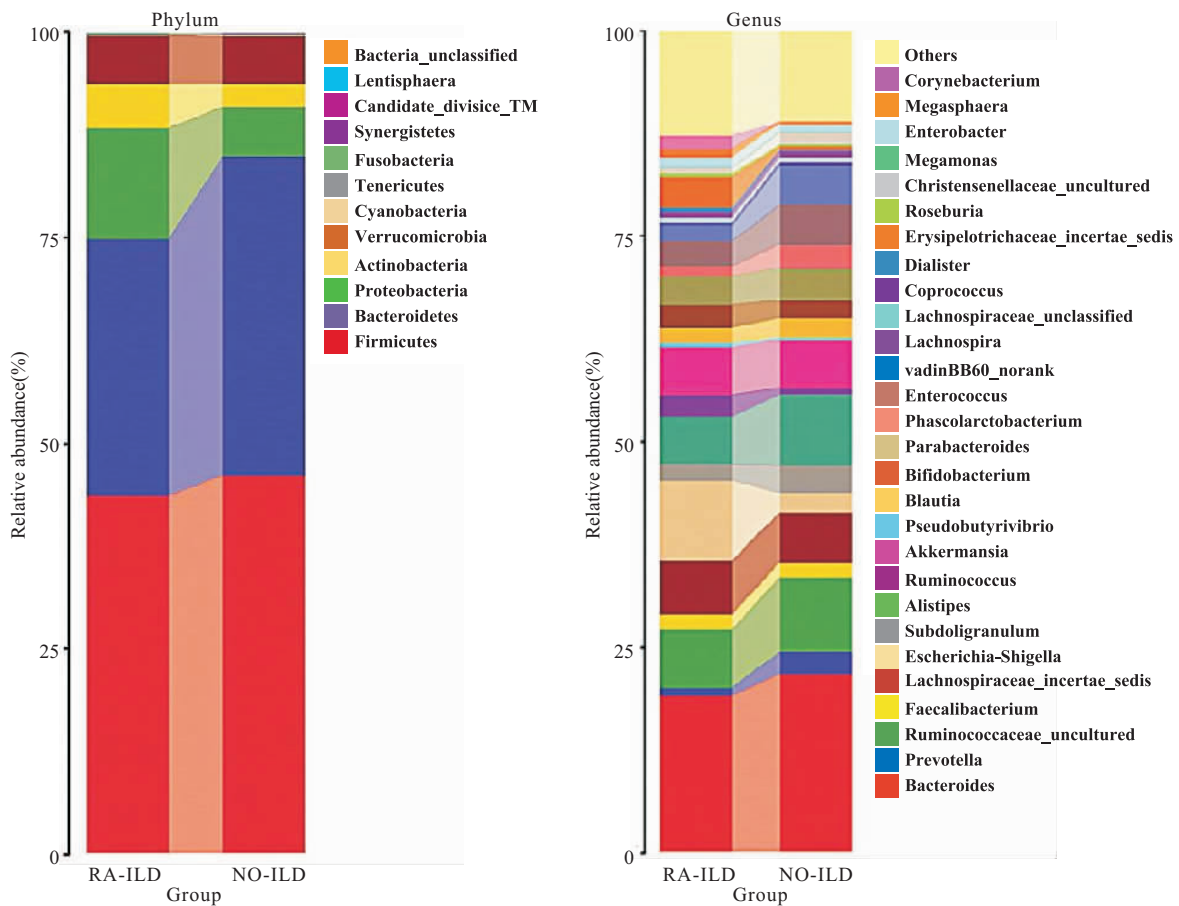


图 3 两组患者肠道菌群物种分析

Figure 3 Species analysis of intestinal flora of the two groups

2.4 两组患者 Treg/Th17 细胞及相关因子水平比较
比较两组 Treg/Th17 细胞及相关因子水平,结果发现,RA-ILD 组的 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 明显

高于 NO-ILD 组,IL-23、IL-17 水平及 Th17 细胞比例明显低于 NO-ILD 组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组 Treg/Th17 细胞及相关因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of expression levels of Treg/Th17 cells and related factors between the two groups

项目	RA-ILD 组 (n=39)	NO-ILD 组 (n=61)	t	P
Treg($\times 10^{-2}$)	2.56 \pm 0.41	3.74 \pm 0.51	12.149	<0.001
Th17($\times 10^{-2}$)	2.11 \pm 0.36	1.46 \pm 0.32	9.434	<0.001
Treg/Th17	1.21 \pm 0.40	2.56 \pm 0.44	15.496	<0.001
IL-17(pg/mL)	107.05 \pm 21.26	38.11 \pm 6.36	23.775	<0.001
IL-23(pg/mL)	89.44 \pm 17.61	21.40 \pm 5.40	28.240	<0.001

2.5 RA-ILD 患者肠道菌群丰度与 Treg/Th17 相关性分析 采用 Spearman 相关性分析 RA-ILD 患者肠道菌群丰度与 Treg/Th17 相关性,结果显示,Treg/Th17 与乳杆菌属、韦荣球菌属、真杆菌属、类杆菌属、厚壁菌门及嗜血杆菌属的相对丰度呈明显正相关(均 $P < 0.05$),与梭状芽胞杆菌属、变形菌门、戈登菌属、放线菌门、普雷沃菌属、拟杆菌门呈明显负相关(均 $P < 0.05$),见图 4。

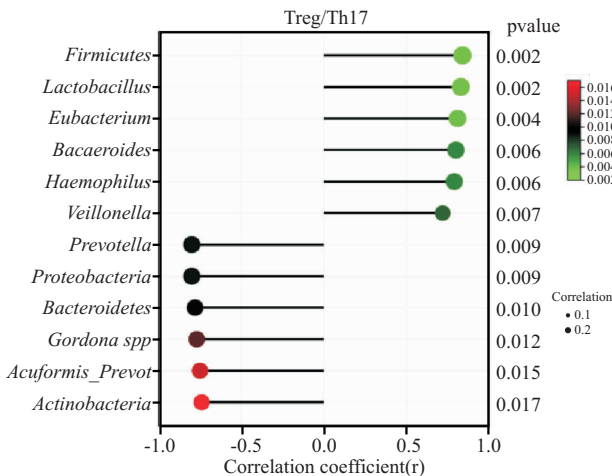


图 4 RA-ILD 患者肠道菌群丰度与 Treg/Th17 相关性分析

Figure 4 Correlation analysis between gut microbiota abundance and Treg/Th17 in patients with RA-ILD

3 讨论

原发性干燥综合征、RA 等疾病常累及肺组织。ILD 是一种发生在肺间质的弥漫性病变,是 RA 患者常见的关节外并发症。RA-ILD 发病机制可能与环境、遗传等因素有关,一些研究认为 Treg/Th17 免疫失衡与结缔组织疾病相关性 ILD 中发挥重要作用^[9-10]。近年来,随着微生物领域研究的深入,研究发现,肠道微生物在肺部疾病中起重要调节作用^[11],但有关肺间质疾病患者是否存在肠道微生态改变及肠-肺轴移位的研究却较少。有研究发现,肠道菌群失调、Th17 /Treg 失衡可能共同参与一些疾病进展^[12]。

已有研究证实,肠道菌群的改变会跨越多个生理系统影响机体生理状态,呼吸系统也不例外^[13]。越来

越多的研究也开始探讨肠-肺-微生物群轴之间复杂多样的相互影响^[14]。正常情况下,人体肠道菌群与宿主处于动态平衡,然而平衡状态一旦被打破,菌群将通过免疫、生化等过程影响机体代谢,而机体的紊乱代谢反过来会通过肺-肠轴影响机体胃肠动力,改变肠道菌群组成^[15]。有研究发现,RA 合并 ILD 患者肠道存在明显的菌群失调现象^[16]。本研究采用 Shannon 指数、Observed_species 指数及 Chao1 指数反映肠道菌群丰度及多样性发现,与 No-ILD 患者相比 RA-ILD 患者肠道菌群丰度、菌群多样性指标明显降低。主坐标分析显示,两组患者肠道菌群微生物群落有明显分离趋势。提示 RA-ILD 组患者肠道菌群发生明显失调。“肠型”分为拟杆菌 (*Bacteroides*) 型、普氏菌 (*Prevotella*) 型和瘤胃球菌 (*Ruminococcus*) 型^[17],本研究结果显示,RA-ILD 组患者肠道菌群主要为乳杆菌属、拟杆菌门、普雷沃菌属、类杆菌属、放线菌门和厚壁菌门等,与 No-ILD 组相比,RA-ILD 组中拟杆菌门、乳杆菌属、类杆菌属丰度降低,普雷沃菌属、厚壁菌门、放线菌门丰度增加。这些菌属的失衡常伴随着肝肠代谢物失衡并产生内毒素,从而加重肠道内炎症反应,加重病情^[18]。

肠道微生物群会诱导肠道外 T 细胞群扩张和分化,Treg 细胞、Th17 细胞等 T 细胞数量均受到肠道上皮微生物群的影响。有研究发现,肠道菌群失调、Treg/Th17 失衡可能会共同参与肺部疾病进展^[19]。Treg 细胞、Th17 细胞在 IL-23、IL-6、IL-17 等细胞因子的诱导,共同维持机体内环境平衡^[20],这都与本研究结果一致。本研究发现,RA-ILD 患者 Treg/Th17 比值与肠道有益菌相对丰度呈正相关,与致病菌呈负相关。有研究报道,普氏菌是 RA 患者的主要肠道菌群^[21],本研究 RA-ILD 患者中也有相同结果。因此,Treg/Th17 失衡可能是造成肠道菌群紊乱的关键因素,Treg/Th17 降低严重影响机体免疫、代谢等过程,使患者免疫功能下降,加速疾病进展。

本研究的创新之处在于通过对 RA-ILD 患者与 RA 无 ILD 患者 Treg/Th17 及肠道菌群的比较,分析 RA-ILD 患者 Treg/Th17 及肠道微生物菌群之间的相关性,为探讨 RA-ILD 的致病因素提供参考。然而,本研究并未对 Treg/Th17 失衡因素做全面分析,且样本量相对较少,存在一定的个体差异及地域差异。后续需扩大样本,建立动物模型对研究结果进行进一步验证,并对 Treg/Th17 失衡因素进行全面细致分析。此外,对于 RA 合并 ILD 患者而言,肠道菌群的调控或许可以为该类患者的治疗提供新的治疗方向。

4 结论

RA 合并 ILD 患者存在 Treg/Th17 失衡, 而肠道菌群失衡可能是其失衡的主要原因。

【参考文献】

- [1] DAI Y, WANG W, YU Y, *et al.* Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease; an overview of epidemiology, pathogenesis and management[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1211-1220.
- [2] GIOIA C, LUCCHINO B, TARSITANO M G, *et al.* Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis; Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):e1456.
- [3] ZAISS M M, JOYCE WU H J, MAURO D, *et al.* The gut-joint axis in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(4):224-237.
- [4] SHEN H, BONNER J A, SHI L Z. Metabolic checkpoints in neurodegenerative T helper 17 (TH17) and neuroregenerative regulatory T (Treg) cells as new therapeutic targets for multiple sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(2):267-269.
- [5] WANG Y G, GAO Y, FENG J, *et al.* Effect of Modified Xijiao Dihuang Decoction () on Intestinal Flora and Th17/Treg in Rats with Radiation Enteritis[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(3): 198-205.
- [6] DOURADO E, FERRO M, SOUSA G C, *et al.* Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11):e3504.
- [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 Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [8] KIM D S. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis; recent advances [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(5): 346-353.
- [9] MANFREDI A, CASSONE G, LUPPI F, *et al.* Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(5):485-497.
- [10] DING Y, WANG L, WU H, *et al.* Exosomes derived from synovial fibroblasts under hypoxia aggravate rheumatoid arthritis by regulating Treg/Th17 balance[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(14):1177-1186.
- [11] SANTACROCE L, MAN A, CHARITOS I A, *et al.* Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(6):135-148.
- [12] MCDERMOTT G C, DOYLE T J, SPARKS J A. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(3):284-291.
- [13] JEGANATHAN N, NGUYEN E, SATHANANTHAN M. Rheumatoid Arthritis and Associated Interstitial Lung Disease: Mortality Rates and Trends[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(12):1970-1977.
- [14] XIONG L, XIONG L, YE H, *et al.* Animal models of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1):37-47.
- [15] NIETO M A, RODRIGUEZ-NIETO M J, SANCHEZ-PERNAUTE O, *et al.* Mortality rate in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: the role of radiographic patterns[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):e205.
- [16] TARDELLA M, DI C M, CAROTTI M, *et al.* Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(12):4861-4867.
- [17] MCFARLANE I M, ZHAZ S Y, BHAMRA M S, *et al.* Assessment of interstitial lung disease among black rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12):3413-3424.
- [18] ZHU L, XU LZ, ZHAO S, *et al.* Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(12):5449-5460.
- [19] CHENG H, GUAN X, CHEN D, *et al.* The Th17/Treg Cell Balance: A Gut Microbiota-Modulated Story[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(12):e583.
- [20] WANG F, LIU Q, WU H, *et al.* The dysbiosis gut microbiota induces the alternation of metabolism and imbalance of Th17/Treg in OSA patients[J]. *Arch Microbiol*, 2022, 204(4):e217.
- [21] TOPCU A, MURSALOGLU H H, YALCINKAYA Y, *et al.* Evaluation of rheumatoid arthritis and connective tissue disease-related interstitial lung disease with pulmonary physiologic test, HRCT, and patient-based measures of dyspnea and functional disability[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(9):3797-3805.

(收稿日期:2022-09-19;修回日期:2023-10-14;编辑:张翰林)