

类风湿关节炎相关间质性肺病药物治疗现状和研究热点的可视化分析

赵清玉¹, 何莲花^{2,3}, 严倩倩¹, 李晓莹¹, 王佳琳¹, 林娜^{1*}, 刘春芳^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 深圳市中医院, 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033

3. 深圳华润三九医药贸易有限公司, 广东 深圳 518109

摘要: **目的** 采用文献计量学方法分析类风湿关节炎相关间质性肺病 (rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD) 治疗药物的研究现状和热点。**方法** 从 Web of Science、PubMed、中国知识资源总库、万方和维普数据库中检索自建库至 2025 年 2 月 10 日药物治疗 RA-ILD 的文献。使用 VOSviewer 和 CiteSpace 软件对年度文献数量、高被引文献和期刊、国家和机构贡献、作者共现、关键词共现、关键词时间线、临床研究指标、基础实验指标以及具体用药情况进行可视化分析。**结果** 共纳入 204 篇英文文献和 127 篇中文文献, 年度发文量整体呈上升趋势。英文文献发文最多的国家是美国, 中、英文文献发文最多的机构分别为北京中医药大学和 University of Modena and Reggio Emilia, 发文最多的期刊分别为《风湿病与关节炎》和 *Rheumatology*, 发文最多的作者分别为李松伟和 Sebastiani Marco。中、英文文献的高频关键词分别为肺功能、肺间质纤维化、间质性肺炎、环磷酰胺、雷公藤多苷片和 mortality、idiopathic pulmonary-fibrosis、pneumonia、methotrexate、rituximab。有关化学药和生物药治疗 RA-ILD 的发文量大于中药, 化学药中免疫抑制剂使用最多; 中医药疗法中活血, 补益肺、脾、肾和益气药使用最多。临床以肺部影像学、肺功能和血液指标检测为主要药效评价指标, 基础实验研究开展比较薄弱, 药效评估以肺组织形态学观察和纤维化标志物的检测为主要指标。**结论** RA-ILD 药物治疗当前以化学药和生物药治疗为主, 以临床研究为主要研究类型; 在研究热点方面, 化学药和生物药研究主要侧重于死亡率、风险因素, 比较关注药物的安全性, 中医药研究侧重于治法和疗效。抗纤维化化学药、中医药, 特别是中医药的基础研究将成为未来 RA-ILD 的研究趋势。

关键词: 类风湿关节炎相关间质性肺病; 免疫抑制剂; 中医药; 抗纤维化; Citespace; VOSviewer

中图分类号: G350; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2025)10 - 3626 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.020

Visual analysis of treatment status and research hotspots concerning medications treatment for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

ZHAO Qingyu¹, HE Lianhua^{2,3}, YAN Qianqian¹, LI Xiaoxuan¹, WANG Jialin¹, LIN Na¹, LIU Chunfang¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China

3. Shenzhen China Resources Sanjiu Medicine Trading Co., Ltd., Shenzhen 518109, China

Abstract: Objective To analyze the research status and hotspots concerning medications treatment for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD) using bibliometric methods. **Methods** Literature on drug treatments for RA-ILD was retrieved from Web of Science, PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, and VIP databases, covering studies up to February 10, 2025. The VOSviewer and CiteSpace software were used to conduct visual analyses on the annual number of literatures, highly cited literatures and journals, national and institutional contributions, author co-occurrence, keyword co-occurrence, keyword timelines, clinical research indicators, basic experimental indicators, and specific drug usage statistics. **Results** A total of 204 English-

收稿日期: 2025-02-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204712); 国家自然科学基金项目 (823301248); 国家自然科学基金项目 (82274176); 国家自然科学基金项目 (81974529)

作者简介: 赵清玉, 博士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: zhaqingyu96@163.com

*通信作者: 林娜, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药理学研究。E-mail: linna888@163.com

刘春芳, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药理学研究。E-mail: chunfang666@126.com

language articles and 127 Chinese-language articles were included, showing an overall increasing trend in publication volume. The country with the highest number of English publications was the United States. The institutions with the highest publication output were the University of Modena and Reggio Emilia (Italy) for English articles, and Beijing University of Chinese Medicine (China) for Chinese articles. The journals with the most published articles were *Rheumatism* and *Arthritis* and *Rheumatology*. The most prolific authors were Marco Sebastiani for English articles and Songwei Li for Chinese articles. High-frequency keywords included “mortality, idiopathic pulmonary fibrosis, pneumonia, methotrexate and rituximab” in English literature, and “lung function, pulmonary interstitial fibrosis, interstitial pneumonia, cyclophosphamide and tripterygium glycosides tablet” in Chinese literature. The volume of publications on the treatment of RA-ILD with chemical drugs and biological agents exceeds that of traditional Chinese medicine (TCM). Among chemical drugs, immunosuppressants are the most frequently used. In TCM therapies, drugs for promoting blood circulation, tonifying the lung, spleen, and kidney, and replenishing *qi* are the most commonly employed. Clinically, pulmonary imaging, pulmonary function tests, and blood parameter detection serve as the primary indicators for evaluating drug efficacy. Basic experimental research in this field is relatively inadequate. In terms of efficacy assessment, lung tissue histological observation and the detection of fibrosis markers are the main indicators. **Conclusion** Currently, the pharmacological treatment of RA-ILD predominantly relies on chemical drugs and biological agents, with clinical research being the dominant research type. Regarding research hotspots, studies on chemical drugs and biological agents primarily focus on mortality rates and risk factors, with a particular emphasis on drug safety. In contrast, TCM research centers on therapeutic methods and efficacy. Anti-fibrotic chemical drugs and TCM, especially basic research in TCM, are expected to become the future research trends in RA-ILD.

Key words: rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease; immunosuppressant; traditional Chinese medicine; antifibrosis; CiteSpace; VOSviewer

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是临床常见的自身免疫性疾病, 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 常见的并发症, 类风湿关节炎相关间质性肺病 (RA-ILD) 不仅影响着患者的生活质量, 而且增大了肺癌患病风险, 给患者的生命健康造成重大威胁^[1]。流行病学分析表明其患病率在 10%~61%^[2-4]。目前, 一些常规用于治疗 RA 的药物, 如甲氨蝶呤和来氟米特等可能会加重肺部负担, 导致肺毒性, 从而产生负面效果^[5-6]。因此, 寻找 RA-ILD 的最佳治疗策略变得尤为重要。尽管 RA-ILD 的药物治疗在临床上已有大量报道, 并取得了一定的进展, 但目前关于其治疗药物的研究现状和前沿仍不明确, 且缺乏系统性的梳理和分析。文献计量分析是一种评估特定领域已发表文献随时间变化的趋势和特征的方法, 其为宏观理解一门学科的关键主题和研究趋势提供了重要的定量基础^[7]。本研究通过 Web of Science、PubMed、中国知网等数据库进行文献检索, 从宏观视角全面分析自建库以来至 2025 年 2 月 10 日的所有关于药物治疗 RA-ILD 的文献, 以了解 RA-ILD 的研究现状, 分析研究热点和前沿趋势, 旨在为 RA-ILD 治疗药物的临床合理应用和未来研究提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 数据来源和检索策略

本研究的检索平台包括 Web of Science 核心数

据库 (WoSCC)、PubMed、中国知识资源总库 (CNKI)、中国学术期刊数据库 (Wanfang) 和中文科技期刊数据库 (VIP), 时间范围为自各平台建库至 2025 年 2 月 10 日。在 WoSCC 中使用关键词 “rheumatoid arthritis interstitial lung disease” 和 “RA-ILD” 进行检索, 筛选语言为英语, 文献类型为 article 或 review。在 PubMed 中使用关键词 “rheumatoid arthritis interstitial lung disease” 和 “RA-ILD” 进行检索, 筛选语言为英语。

在 CNKI、Wanfang 和 VIP 中, 使用主题检索, 输入主题为 “类风湿关节炎” “间质性肺病” 或 “RA-ILD”, 删除重复文献, 且仅纳入与药物治疗 RA-ILD 相关的文献。

1.2 数据处理

分别将从不同数据库下载的英文文献和中文导入 Endnote X9 软件中进一步筛查剔除。纳入标准: ①符合检索策略; ②仅纳入涉及药物及治疗相关的文献。排除标准: ①内容重复的文献资料; ②会议通知、新闻报道、科研成果展示、学位论文; ③发表时间、作者信息、关键词等信息不全的文献; ④不涉及药物治疗的文献。

1.3 数据提取与文献计量分析

源自 WoSCC 的数据集包括 “完整记录 and 引用的参考文献”, 并以纯文本文件的形式下载。源自 CNKI 等数据库的中文数据集以 Refworks 格式下载。

CiteSpace (版本 6.3.R1) 是一款文献可视化的分析软件^[8], 使用其对年度文献发表数量, 关键词聚类、时间线图 and 突现进行分析。VOSviewer (版本 1.6.20) 是一个用于构建和查看文献计量地图的计算机软件。使用其对国家/地区、机构、作者和关键词进行共现分析。使用 Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) 进行文献的年度增长趋势的数据处理。通过使用 CiteSpace 和 VOSviewer 的组合, 旨在获得该领域的细微、多维视图, 尽可能地阐明现有的研究轮廓。

2 结果

2.1 年度文献数量分析及文献类型研究

根据检索策略和纳排标准进行检索并筛选, 共获得 204 篇相关英文文献和 127 篇中文文献, 共 331 篇文献。对药物治疗 RA-ILD 的文献进行年度发文

量的统计, 结果如图 1-A 所示。发文量整体呈上升趋势, 2016 年之前增长趋势较为平缓, 很少超过 10 篇, 2017 年之后文献数量增长显著, 在 2023 年达到最高峰, 发文 47 篇, 虽然 2024 发文量有所降低, 但从整体趋势来看, 预计未来关于药物治疗 RA-ILD 的文献数量将会继续增长。英文文献最早从 1977 年开始报道, 2017 年首次发文超过 10 篇, 后呈现逐渐增长的态势。中文文献最早从 2005 年开始报道, 之后发文量缓慢增长。截至检索时间 2025 年暂无发表文献纳入。

将所有文献按照研究类型进行划分, 可划分为临床研究、基础研究和综述 3 类, 英文和中文文献均临床研究类型数量最多, 占总文献数的 59.52%, 可见目前主要以临床研究为主, 基础研究开展得较少 (图 1-B)。

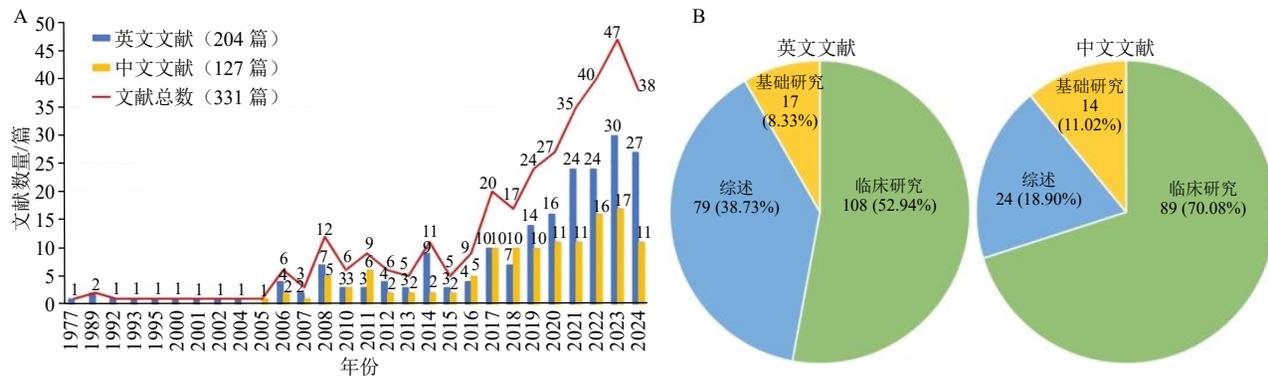


图 1 药物治疗 RA-ILD 发文量变化趋势 (A) 及文献类型分析 (B)

Fig. 1 Trends in number of publications on drug treatment for RA-ILD (A) and analysis of literature types (B)

2.2 国家及机构分析

204 篇英文文献来自于 31 个国家或地区, 其中美国发文量最大, 其次是日本、中国, 英国的平均引用量最高 (表 1)。从区域来看, 亚洲、欧洲和北美洲是研究中心, 具有明显的聚集现象。日本、中国和韩国是亚洲研究的主要贡献者, 而意大利、西班牙和英国是欧洲研究的主要驱动力, 北美洲以美国和加拿大为主要研究中心。

英文文献来自于 450 个机构, 发文量第 1 的机构是 Univ Modena & Reggio Emilia (11 篇), 文献平均引用率最高的机构为 Mayo Clin, 达到了 105.25%。发文量前 5 的机构中, 4 个来自美国, 表明其在这一领域的研究处在前列。对同一单位的不同附属机构进行合并, 127 篇中文文献来自于 109 家机构, 其中发文量最多的机构是北京中医药大学 (14 篇),

表 1 英文文献发文量前 5 的国家

Table 1 Top five countries in terms of number of publications in English literature

国家	文献数	引用量	平均引用率/%
美国	37	2 027	5 478
日本	26	705	2 712
中国	25	294	1 176
意大利	22	777	3 532
英国	16	1 116	6 975

研究机构主要集中在医学院校及其附属医院以及科研院所 (表 2)。

2.3 期刊及引文分析

对发表相关研究文献的期刊进行统计分析, 可以识别出一个领域内最重要的期刊, 为研究人员选择合适的期刊进行投稿和文献研究提供有价值的参

考。药物治疗 RA-ILD 相关英文文献发表在 108 种期刊上, *Rheumatology* 发表的文献数量最多(12 篇); 中文文献发表在 85 种期刊上, 其中《风湿病与关节炎》与《辽宁中医杂志》发表文献数量最多(表 3)。

表 2 中、英文文献发文量前 5 的机构

Table 2 Top five institutions in terms of number of publications in Chinese and English literature

英文发文机构	文献数	引用量	平均引用率	中文发文机构	文献数
Univ Modena & Reggio Emilia	11	393	35.73	北京中医药大学	14
Mayo Clin	8	842	105.25	贵州中医药大学	11
Natl Jewish Hlth	6	370	61.67	河南中医药大学	10
Brigham & Womens Hosp	6	358	59.67	湖南中医药大学	9
Univ Colorado	6	341	56.83	中国中医科学院	9

VOSviewer 软件不统计中文期刊的引用情况, 故未对中文期刊的引用量和引用率进行统计。

VOSviewer software does not count the citation situations of Chinese journals, so citation volume and citation rate of Chinese journals have not been counted.

表 3 中、英文文献发表前 5 的期刊

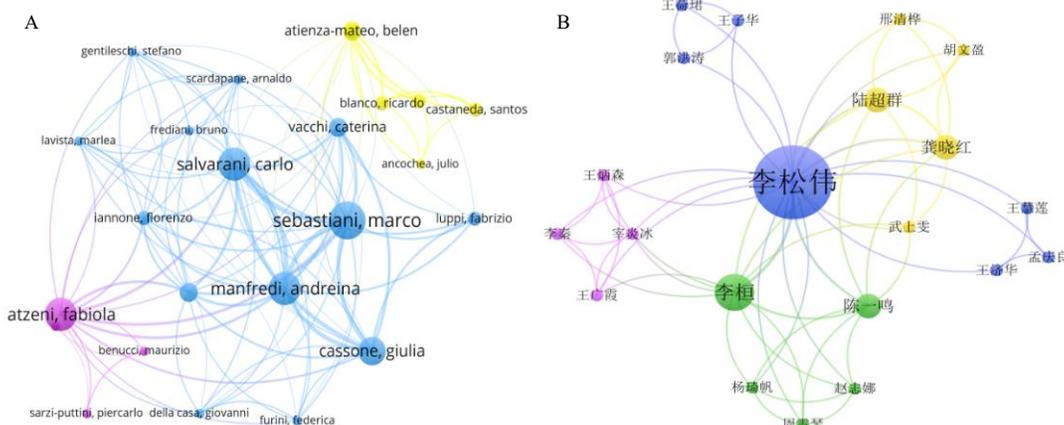
Table 3 Top five journals in Chinese and English literature publication

英文期刊			中文期刊		
名称	文献数	IF (2024)	期刊	文献数	期刊层次
<i>Rheumatology</i>	12	4.7	风湿病与关节炎	5	非核心
<i>Journal of Clinical Medicine</i>	9	3.0	辽宁中医杂志	5	中国中文核心、中国科技核心
<i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i>	7	4.6	环球中医药	4	中国科技核心
<i>Clinical Rheumatology</i>	7	2.9	吉林中医药	4	中国科技核心
<i>Expert Review of Clinical Immunology</i>	5	3.9	中国实用医药	4	非核心

2.4 作者分析

对中、英文文献作者分别进行合作网络的可视化图谱分析。因文献数据量大, 故选取前 50 位作者进行共现分析, 删掉无连接的作者。英文文献发文量最高的作者是 Sebastiani Marco (8 篇), 来自意大利, 该作者及其所在团队主要进行自身免疫疾病相关的间质性肺病治疗的临床研究, 英文文献发

文主要形成以 Sebastiani Marco、Atzeni Fabiola、Atienza-Mateo Belen 为代表的 3 个核心团队(图 2-A)。中文文献发文量最高的作者是李松伟(6 篇), 该团队广泛开展了自身免疫疾病相关间质性肺病的临床和基础研究, 中文文献发文主要形成以李松伟、陆超群、李桓、李秦为代表的 4 个核心团队(图 2-B)。



节点越大表示发文越多; 节点间连线越多、越粗表示联系越紧密; 颜色相同属同一聚类。

The larger the node is, the greater the number of published articles is; The more and thicker the connections between nodes are, the closer the connection is; The same color belongs to the same cluster.

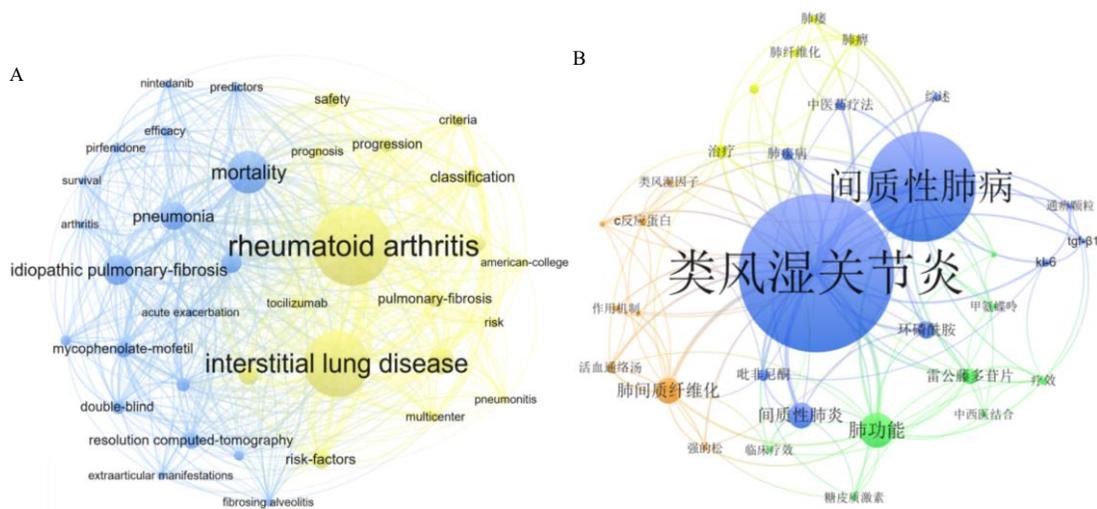
图 2 英文 (A) 和中文 (B) 文献作者合作网络共现图谱

Fig. 2 Co-occurrence maps of author collaboration network for English (A) and Chinese (B) literature

2.5 关键词分析

2.5.1 关键词共现分析 关键词是文献的主题中心，通过关键词共现分析可进一步把握各个文献主题间的关联，有助于理解某一学科的结构体系，快速了解某领域研究热点。使用 VOSviewer 软件构建关键词网络，筛选高频关键词。英文文献共 714 个关键词，取共现频次 ≥ 10 次的关键词形成网络；中文文献共 357 个关键词，取共现频次 ≥ 3 次的关键词形成网络。删掉无连接的关键词，共纳入关键词英文 36 个，中文 32 个。由图 3 可知，除了检索主

题词外，英文文献中频次排名前 5 的关键词为 mortality、idiopathic pulmonary-fibrosis、pneumonia、methotrexate、rituximab，其中甲氨蝶呤和利妥昔单抗为具体药物，还提及死亡率、特发性肺纤维化和肺炎，表明研究除治疗外大多围绕药物的不良反应展开。中文文献中频次排名前 5 的关键词为肺功能、肺间质纤维化、间质性肺炎、环磷酰胺、雷公藤多苷片，环磷酰胺和雷公藤多苷片为具体药物。中、英文文献频次排名前 5 的关键词均提及肺纤维化和肺炎，提示间质性肺病表现出肺炎和肺纤维化。



节点越大表示频次越高；节点间连线越多、越粗表示联系越紧密；颜色相同属同一聚类。

The larger the node is, the higher the representation frequency is; The more and thicker the connections between nodes are, the closer the connection is; The same color belongs to the same cluster.

图 3 英文 (A) 和中文 (B) 文献关键词网络共现图谱

Fig. 3 Co-occurrence maps of keyword network in English (A) and Chinese (B) literature

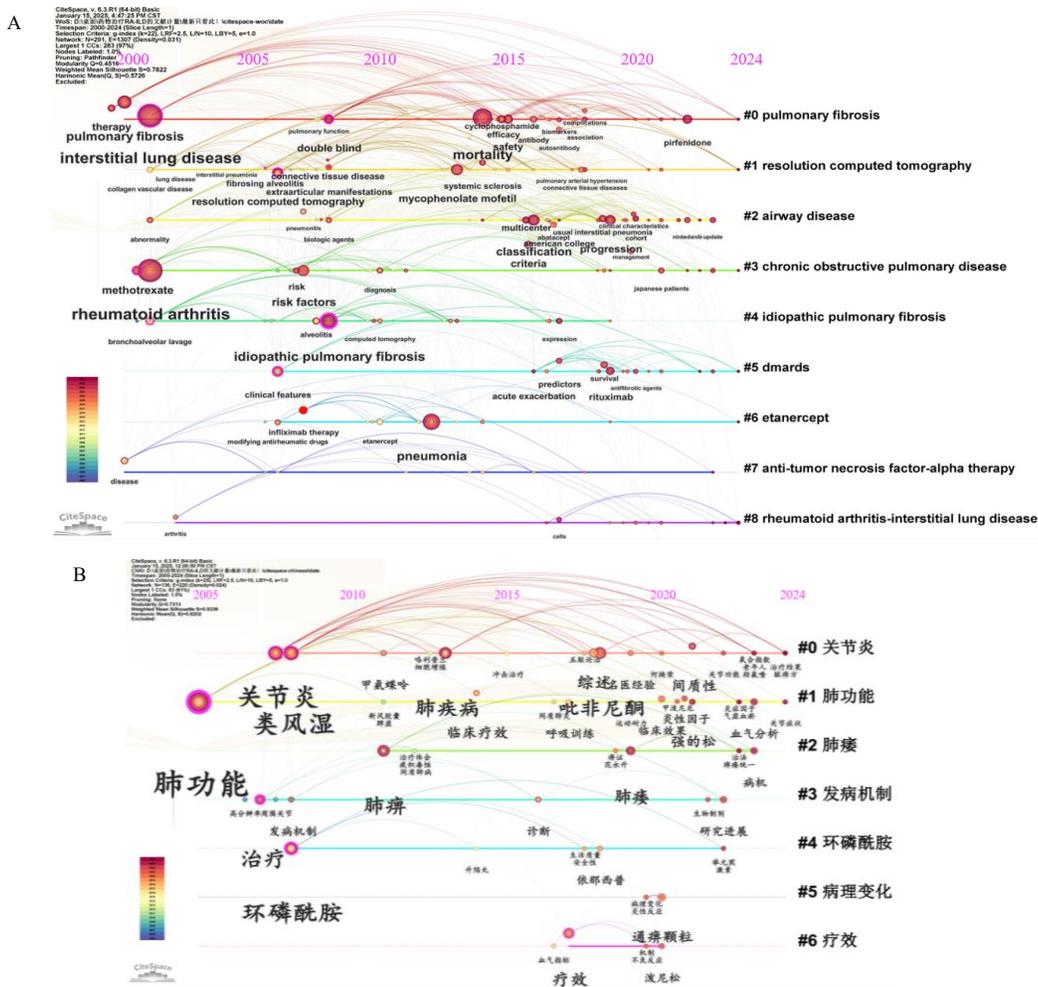
2.5.2 关键词时间线分析 图 4 展示了关键词的集群以及从 2000—2024 年的时间线，以 5 年作为单独的时间区块，时间线分析可以直观呈现出关键词聚类的时间跨度以及不同聚类之间的关联，进而直观展现出药物治疗 RA-ILD 领域研究热点的动态演进。从英文文献的关键词时间线及聚类中可以看出，RA-ILD 与肺纤维化、气道疾病、慢性阻塞性肺病和特发性肺纤维化有一定的联系；治疗药物中改善病情抗风湿病药 (dmards) 和依那西普的研究从 2006 年开始一直持续到 2024 年，抗肿瘤坏死因子治疗的研究从 2000 年开始持续到 2023 年。从中文文献的关键词时间线可以看出，2011 年左右开始增加了许多中医药的疗法，出现的与疾病相关的关键词包括肺痹、肺痿、脾虚、痹症、痹痿统一，与治疗方法相关的关键词有气虚血瘀，具体药物有新风

胶囊、举元煎、升陷丸、脏痹方、通痹颗粒。

2.5.3 关键词突现分析 对关键词进行突现性分析可反映该领域各研究热点持续情况及前沿趋势。突现词是指在短时间内出现频率显著增加的关键词，浅蓝色部分代表本研究纳入文献的时间跨度，红色部分代表某关键词爆发的起止时间，突变的开始时间和结束时间分别用“begin”和“end”表示，“strength”表示关键词突变强度，强度越高表示影响力越大。由图 5 可见，近 5 年药物治疗 RA-ILD 领域英文文献出现的突现词为“吡非尼酮”和“安全”，中文文献出现的突现词为“名医经验”和“依那西普”。

2.6 药物分类统计及用药分析

如表 4 所示，所纳入的文献中，被报道的治疗 RA-ILD 药物共有 91 种，其中化学药 42 种，中药 49



节点表示热点关键词，节点越大表示出现频次越多；连线表示关键词共现情况，连线粗细表示共现强度；节点外围有紫色圈标注表示中心性较高；横坐标为发文年份，纵坐标为聚类编号；节点间连线表示热点词在时间上的演进趋势，聚类的时间跨度越长则持续性越长。Nodes represent hot keywords, the larger node is, the higher the frequency of occurrence is; connections represent the co-occurrence of keywords, and the thickness of the connection indicates the co-occurrence intensity; nodes marked with a purple circle on the periphery indicate a higher centrality; abscissa represents the year of publication, and ordinate represents the cluster number; connections between nodes represent the evolutionary trend of hot words over time. The longer the time span of the cluster is, the longer the persistence is.

图4 英文 (A) 和中文 (B) 文献关键词时间线图
Fig. 4 Timeline charts of keywords in English (A) and Chinese (B) literature

A					B				
Keywords	Year	Strength	Begin	End	Keyword	Year	Strength	Begin	End
infiximab therapy	2007	4.23	2007	2014	环磷酰胺	2008	1.99	2008	2016
extraarticular manifestations	2008	3.53	2008	2015	肺功能	2005	1.39	2005	2006
pirfenidone	2022	3.18	2022	2024	临床研究	2016	1.29	2016	2017
etanercept	2010	2.74	2010	2014	类风湿	2008	1.21	2013	2018
pulmonary function	2008	2.62	2008	2015	治疗	2007	1.19	2007	2008
fibrosing alveolitis	2006	2.62	2006	2017	肺疾病	2013	1.17	2013	2014
resolution computed tomography	2006	2.52	2006	2016	呼吸训练	2017	1.17	2017	2018
safety	2015	2.29	2019	2020	依那西普	2018	1.12	2018	2019
collagen vascular disease	2001	2.10	2001	2018	名医经验	2019	1.09	2019	2020
systemic sclerosis	2014	2.10	2014	2015	肺痹	2011	1.08	2011	2012

图5 英文 (A) 和中文 (B) 文献关键词突现情况
Fig. 5 Emergence of keywords in English (A) and Chinese (B) literature

种。进一步对所有药物及其出现频次进行统计并分类，化学药有免疫抑制剂、生物制剂、糖皮质激素等6类。从药物种类看，免疫抑制剂种类最多（12种），

其次是生物制剂（10种）；从药物出现频次看，排名前5的分别为甲氨蝶呤（25篇）、阿巴西普（20篇）、环磷酰胺（17篇）、吡非尼酮（14篇）和利妥昔单抗

表 4 治疗 RA-ILD 的药物统计

Table 4 Statistics of drugs in treatment of RA-ILD

类型	药物名称 (频次)
化学药 免疫抑制剂	甲氨蝶呤 (25)、环磷酰胺 (17)、艾拉莫德 (9)、来氟米特 (7)、硫唑嘌呤 (4)、环孢素 (3)、硫酸氢氯喹 (3)、他克莫司 (2)、麦考酚酯、霉酚酸酯、青霉胺、柳氮磺吡啶
糖皮质激素	强的松 (8)、醋酸泼尼松片 (7)、泼尼松 (7)、甲泼尼龙 (5)、甲强龙 (2)、泼尼松龙 (2)
抗纤维化药物	吡非尼酮 (14)、尼达尼布 (9)、伊格纳莫德、咯利普兰
Janus激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂	托法替布 (9)、巴瑞克替尼 (4)、乌帕替尼 (2)、非戈替尼
其他	塞来昔布 (2)、N-乙酰半胱氨酸 (2)、地诺单抗、Stattic、氨茶碱片、布西拉明
生物药 生物制剂	阿巴西普 (20)、利妥昔单抗 (14)、托珠单抗 (6)、阿达木单抗 (5)、依那西普 (5)、英夫利昔单抗 (3)、免疫球蛋白、塞妥珠单抗、戈利木单抗、益赛普
中药 复方	活血通络汤 (4)、活血化瘀汤 (3)、雄附方 (3)、活血化瘀-补益脾肾方 (2)、补肺化痰汤、补肺汤、补肺通络丸、蚕苧通痹汤、陈氏清肺方、丹桃化痰饮加减、甘草干姜汤、桂枝芍药知母汤、化积散结散、加味芍药附子汤、举元煎、抗纤汤、清肺方、清肺化痰方、润肺化痰汤、芍药附子汤加味、疏肝化痰方、益气养阴通痹方、脏痹方、益肺肾-化痰通络-活血化瘀法中药、中药增津化痰汤加减、自拟何氏蠲痹益肺通络汤、自拟芪附温补汤、自拟养阴通痹方、自拟扶正祛邪剂
中成药	雷公藤多苷片 (7)、通痹颗粒 (3)、四妙丸 (2)、升陷丸 (2)、补肺通络丸、百令胶囊、补肺活血胶囊、昆仙胶囊、新风胶囊、三藤汤颗粒剂
单味药	雷公藤、穿山龙、黄芪、伸筋草
活性成分	白藜芦醇 (3)、白芍总苷 (3)、穿山龙总皂苷、槲皮素、黄芪甲苷、蛇床子素

未用括号标明则频次为 1, 表 5~7 同。

If not marked with parentheses, the frequency is 1, same as below table 5—7.

(14 篇)。中药可分复方、中成药、单味药、活性成分等类别, 其中中药复方最多 (26 个)。从药物出现频次看, 中成药雷公藤多苷片研究最多 (7 篇)。

药物使用按单用或联用来分类, 有化学药或生物药单用、化学药联用或化学药与生物药联用、中药单用以及中西药联用 4 种情况, 其中化学药或生物药单用及联用 141 篇, 中药单用 42 篇, 中西药联用 41 篇。临床研究文献共 197 篇, 其中有化学药和生物药的文献 128 篇, 占比 64.97%, 可见化学药和生

物药是目前治疗 RA-ILD 最普遍的一种形式。从治法方面对中药进行统计, 如表 5 所示, 中药的治法可分为活血, 补益肺、脾、肾, 益气, 清肺润肺等 6 大类, 其中活血, 补益肺、脾、肾和益气的疗法使用最多。

2.7 临床疗效评价、药物基础研究分析

通过对临床研究中的药效评价指标进行总结, 结果如表 6 所示, 药物治疗 RA-ILD 临床疗效主要通过 7 方面进行评价, 包括肺部影像学检查、肺功

表 5 治疗 RA-ILD 的临床中药治法统计

Table 5 Statistics of clinical treatment methods of traditional Chinese medicine in treatment of RA-ILD

治法	药物名称 (频次)
活血 (通络、化瘀)	活血通络汤 (4)、活血化瘀汤 (3)、活血化瘀-补益脾肾方 (2)、蚕苧通痹汤、丹桃化痰饮加减、自拟扶正祛邪剂
补益肺、脾、肾	补肺汤、补肺通络丸、补肺化痰汤、甘草干姜汤、补肺活血胶囊、抗纤汤、益肺肾-化痰通络-活血化瘀法中药、百令胶囊、补肺通络丸
益气 (活血、养血、生	通痹颗粒 (3)、升陷丸 (2)、抗纤汤、中药增津化痰汤加减、举元煎、益气养阴通痹方、自拟养阴
祛风除湿	通痹方
滋阴清肺润肺	雷公藤多苷片 (7)、昆仙胶囊、三藤汤颗粒剂
散痰攻毒	清肺化痰方、陈氏清肺方、润肺化痰汤
	雄附方 (3)

表 6 药物治疗 RA-ILD 的临床疗效评价情况

Table 6 Clinical efficacy evaluation of drug in treatment of RA-ILD

观察指标	评价指标 (频次)
肺部影像学检查	肺高分辨 CT (71)、胸部 CT (13)、胸部 X 线检查 (7)
肺功能	用力肺活量 (69)、一氧化碳弥散量 (43)、第 1 秒用力呼气容积 (32)、总肺活量 (26)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (13)、肺功能检查 (11)、弥散量 (9)、最大通气量 (9)、肺活量 (6)、一氧化碳弥散量占预计值百分比 (4)、百分肺活量 (4)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (3)、用力肺活量占预计值百分比 (3)、第 1 秒用力呼气末容积占预计值百分比 (2)
血液指标	C 反应蛋白 (53)、红细胞沉降率 (47)、类风湿因子 (47)、抗环瓜氨酸肽抗体 (28)、涎液化糖链抗原 6 (25)、肿瘤坏死因子- α (6)、转化生长因子- β (6)、转化生长因子- β 1 (3)、基质金属蛋白酶 1 (3)、基质金属蛋白酶 3 (3)、基质金属蛋白酶 9 (3)、补体 3 (2)、补体 4 (2)、白细胞介素-1 β (2)、白细胞介素-10 (2)、趋化因子 C-C-基元配体 19 (2)
症状-体征	<p>关节 28 关节疾病活动度 (20)、晨僵时间 (17)、28 关节疾病活动度-C 反应蛋白 (14)、关节肿胀数 (10)、关节肿胀指数 (6)、关节压痛数 (5)、关节疼痛数 (5)、残疾指数 HAQ-DI (5)、简化疾病活动指数 (3)、临床疾病活动指数 (3)、压痛指数 (3)、关节疼痛程度 (3)、肿胀刺痛 (3)、关节肿胀和压痛 (3)、关节功能障碍指数 (3)、肘关节受累情况和数量 (2)</p> <p>肺 咳嗽 (22)、咳痰 (15)、肺部 Velcro 啰音 (14)、胸闷 (13)、气短 (7)、气喘 (6)、进行性呼吸困难 (4)、呼吸困难 (3)、紫绀 (2)、改良呼吸困难指数 (mMRC) 量表 (2)、圣乔治呼吸问卷 (St. George's respiratory questionnaire, SGRQ) (2)</p>
心肺功能	6 min 步行测试 (10)
血气分析	动脉血氧分压 (16)、动脉血二氧化碳分压 (7)、动脉血氧饱和度 (7)、脉搏血氧饱和度 (5)、血氧分压 (3)、二氧化碳分压 (3)
不良反应	胃肠道反应 (16)、肝功能 (14)、肾功能 (12)、血常规 (11)、尿常规 (7)、心电图 (5)、粪便常规 (4)、头痛 (4)、过敏反应 (3)、血小板 (2)、出汗 (2)、脱发 (2)、皮疹 (2)

能、血液指标、症状-体征、心肺功能、血气分析和不良反应，其中检测频次排名前 10 的指标为肺高分辨 CT、用力肺活量、C 反应蛋白、红细胞沉降率、类风湿因子、CO 弥散量、第 1 秒用力呼气容积、肺总量、涎液化糖链抗原 6、咳嗽，可见肺部影像学、肺功能和血液指标为临床疗效评价的主要指标。

通过对基础实验研究中的药效评价指标进行总结，结果如表 7 所示，评价指标主要包括关节和肺组织形态学等的观察，ILD 标志物、胶原沉积水平、纤维化指标、氧化应激和自噬的检测 7 类，无论是关节还是肺部病变，HE 和 Masson 染色等组织病理形态学观察均为评估药效的最经典指标，其次是肺部纤维化标志物的检测。

3 讨论

本研究运用文献计量学分析软件 VOSviewer、CiteSpace 对中、英文数据库中药物治疗 RA-ILD 的相关文献进行分析，并从文献基本特征、国家机构、期刊引文、作者以及关键词等方面对该领域的研究现状、研究热点及趋势进行可视化的展示。

3.1 文献基本信息分析

3.1.1 发文整体呈上升趋势，国外研究起步早于国内。从整体看，关于药物治疗 RA-ILD 的研究在逐步增多，国外最早发文于 1977 年，国内最早发文于 2005 年，国内发文晚于国外 28 年，且中文文献发文增长比英文文献缓慢，可以看出对于该病的药物治疗国内研究热度落后于国外。从英文文献各国家发文情况看，美国是该领域发文量最高的国家，且发文大多集中在欧美等发达国家，针对这一情况进行文献调研发现，发达国家的 RA 患病率高于发展中国家，且城市的患病率高于乡村^[9]，说明国内发文量不高除与研究落后有关外，还与 RA 区域患病率有关。但国内 RA 的患病率逐年增加，有研究显示，2021 年我国 RA 的发病人数为 247 307 例，相较于 1990 年增长了 93.47%，且求和自回归滑动平均模型 (autoregressive integrated moving average, ARIMA) 预测结果显示往后 20 年也将继续增加^[10]，ILD 为 RA 最常见的合并症^[11]，这也意味着国内研究人员需多加关注此研究领域。

3.1.2 国外作者合作的密切度高于国内 欧美国

表7 药物治疗 RA-ILD 的基础实验药效评价情况

Table 7 Efficacy evaluation of basic experiments on drug in treatment of RA-ILD

观察指标	评价指标 (频次)
关节评估	组织形态学观察[HE 染色(6)、Masson 染色(3)、番红固绿染色、阿尔新蓝-橙黄染色]、关节炎评分(4)、爪肿胀度(3)、爪外观变化图
肺评估	组织形态学观察[HE 染色(13)、Masson 染色(14)、天狼星红染色]、肺力学和准静态顺应性(2)、肺组织外观图、肺重量(肺湿质量、肺干质量及其二者的比值)
纤维化指标(肺)	α -平滑肌肌动蛋白(8)、胶原蛋白1(5)、转化生长因子- β (5)、转化生长因子- β 1(4)、纤维连接蛋白(3)、纤维连接蛋白1(2)、平滑肌肌动蛋白 α 2、纤溶酶原激活物抑制因子1、III型胶原蛋白 α 1、IV型胶原蛋白
胶原沉积水平(肺)	羟脯氨酸含量(6)
ILD 标志物	表面活性蛋白-D(3)、涎液化糖链抗原6(2)、表面活性蛋白A(2)、表面活性蛋白C(2)
氧化应激(肺)	活性氧(2)、超氧化歧化酶1、超氧化歧化酶2、缺氧诱导因子-1 α 、核因子E2相关因子2、血红素加氧酶-1
自噬(肺)	p62(2)、转录因子EB、跨膜蛋白175、微管相关蛋白II轻链3、微管相关蛋白1轻链3、微管相关蛋白轻链3B、自噬效应蛋白1

家及其主要研究者之间的交流合作比较密切,这有助于推动此领域研究的发展,且更能进行深度的探索。而我国研究者之间的合作密切度不高,整体呈现出小范围的合作,团队间合作较稀疏,限制了此领域的发展,另外我国研究机构虽多,但机构之间以及机构跨区域交流较少。因此,未来可多加大各团队间的交流合作、取长补短,以推动药物治疗 RA-ILD 研究的发展。

3.2 研究热点分析

3.2.1 国外研究更关注药物安全性,国内研究侧重于中医药疗法 在英文文献中,“死亡率”成为出现频次最高的关键词,并且从关键词突现中可看出“安全性”为近5年的研究热点,可见国外研究者对于药物安全性的关注。

中文文献近5年关键词突现中出现“名医经验”,中文时间线图中对“肺痿”研究的持续时间较长,许多医家对中医药治疗 RA-ILD 提出了各自的见解^[12-15],可见国内研究者对于中医药疗法的关注。在中医研究中,RA-ILD 据其临床表现可归属为“肺痹”或“肺痿”范畴,病理因素主要以湿、痰、瘀、毒为主,发病与肺、脾、肝、肾功能失调有密切的联系,治疗以补虚祛实为主^[16-19]。中药主要通过活血、益气养阴、清肺润肺、补肺肾、健脾等疗法治疗 RA-ILD。但目前中药治疗 RA-ILD 的药物还比较零散,并未形成集中性的研究,这与此领域还处在起步阶段有关。

3.2.2 临床使用以免疫抑制剂为主,抗纤维化药物

成为研究热点 从药物统计和文献调研可知,临床治疗 RA-ILD 多将免疫抑制剂与生物制剂、糖皮质激素以及抗纤维化等的药物联用^[20],主要有2种治疗策略,一种是单纯使用治疗 RA 的药物进行治疗,治疗 RA 的药物中免疫抑制剂的使用最多,但也有相应报道称 RA 的常规治疗药物如来氟米特、甲氨蝶呤等可能导致间质性肺病^[6,21]。除免疫抑制剂外,生物制剂如阿巴西普、糖皮质激素如强的松的使用也较多,药物联用多为在免疫抑制剂的基础上加用其他类型的药物。另一种为在 RA 治疗的基础上加用抗纤维化药物进行治疗,普遍使用的药物为吡非尼酮和尼达尼布。

英文文献中,吡非尼酮成为近5年突现的关键词,作为抗纤维化药物,吡非尼酮和尼达尼布成为当前的研究热点,除了进行药物疗效、安全性的研究^[22]之外,也开展动物基础研究进行作用机制的探索^[23-24]。

3.2.3 国内外都侧重于临床疗效研究,基础研究比较薄弱 对中、英文文献类型统计可看出,临床研究的文献篇数(197)远远大于基础研究(31),从临床疗效评价情况和基础实验研究情况的统计中可看出,临床研究包括许多评价指标,其研究内容远远大于基础研究,基础研究目前比较薄弱。

从中、英文文献的临床疗效评价情况可看出,临床研究中包括多种评价指标,其中最重要的是肺部影像、肺功能以及血清学的评估。临床研究评价指标虽多,但并未形成一套统一评价标准。国内外

的评价指标侧重不同,国外的临床疗效评价侧重于进行肺高分辨 CT 的检测,其次为肺功能中用力肺活量和二氧化碳弥散量的检测;国内检测最多的是肺功能中的用力肺活量,其次为进行血液中 C 反应蛋白、红细胞沉降率、类风湿因子检测。

从文献调研可知,目前 RA-ILD 的基础研究主要以抗炎、抗纤维化、细胞自噬、氧化应激、肠道菌群为主^[25-30]。从基础实验研究情况可知,目前基础研究还比较单薄,一方面文献数量少,另一方面评价指标有待完善。此外,基础研究的药效评价主要通过通过对关节和肺进行 HE 染色和 Masson 染色等组织形态学的观察以及 ILD 标志物的检测来进行,并不包括临床疗效评价中最重要的三大指标,在未来的研究中也可将这些指标纳入基础研究中,使其更能指导临床治疗。

3.3 前沿趋势分析

关键词突现分析得到特定时间段词频变化高的关键词,可预测未来研究发展趋势^[31]。英文文献近 5 年突现词为“吡非尼酮”和“安全”,中文文献的突现词为“名医经验”和“依那西普”,再结合临床疗效评价情况、基础实验研究情况、药物治疗情况等方面进行分析,可得出以下前沿趋势的分析:①吡非尼酮等抗纤维化化学药以及中药治疗将会成为未来关注的治疗药物;②会更加关注药物安全性研究;③未来可能出现更多药物基础研究;④中医药治疗 RA-ILD 具有重要的研究价值和广阔的应用前景,国内主要针对中药临床疗效及各医家经验进行广泛的研究,近几年逐步增加了基础研究,并发表在国内外期刊上,未来可能增加许多中医药的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Brooks R T, Luedders B, Wheeler A, *et al.* The risk of lung cancer in rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(12): 1730-1738.

[2] Koduri G, Solomon J J. Identification, monitoring, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(12): 2067-2077.

[3] Luedders B A, Wheeler A M, Ascherman D P, *et al.* Plasma matrix metalloproteinase concentrations and risk of interstitial lung disease in a prospective rheumatoid arthritis cohort [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(7): 1013-1022.

[4] Huang H, Chen R X, Shao C, *et al.* Diffuse lung involvement in rheumatoid arthritis: A respiratory physician's perspective [J]. *Chin Med J*, 2023, 136(3): 280-286.

[5] Chang S H, Jung S, Chae J J, *et al.* Therapeutic single-cell landscape: Methotrexate exacerbates interstitial lung disease by compromising the stemness of alveolar epithelial cells under systemic inflammation [J]. *EBioMedicine*, 2024, 108: 105339.

[6] Kim J W, Chung S W, Pyo J Y, *et al.* Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2023, 62(7): 2377-2385.

[7] Yu D J, Xu Z S, Wang W R. Bibliometric analysis of fuzzy theory research in China: A 30-year perspective [J]. *Knowl Based Syst*, 2018, 141: 188-199.

[8] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能 [J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242-253.

[9] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, *et al.* Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(10): 591-602.

[10] 令焱, 张文滨, 王仕鸿, 等. 1990—2021 年中国类风湿性关节炎疾病负担变化趋势分析及预测研究 [J]. *中国全科医学*, 2025, 28(15): 1914-1922.

[11] Misra D P. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis, including comorbidities, complications, and long-term follow-up [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2025, 39(1): 102020.

[12] 梁艳霞, 李广森, 王雯雯, 等. 基于张景岳阴阳一体观探讨类风湿关节炎相关间质性肺病急性加重的治疗 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(18): 1943-1947.

[13] 聂红科, 陈晨, 候卫, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论论治类风湿关节炎相关性肺间质病变 [J]. *四川中医*, 2022, 40(7): 43-45.

[14] 沈泉, 何凌林, 欧慧萍, 等. 范伏元教授从肝论治类风湿关节炎继发肺间质病变经验 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(10): 191-193.

[15] 宋思越, 闻向晖, 范荣琦, 等. 类风湿关节炎伴间质性肺炎的病机及培土生金解毒通络的治法探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1584-1587.

[16] 邵文丽, 刘志刚, 尹加亮, 等. 蚕苎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.

[17] 王国玉, 贾新华. 从“瘀毒”论雷公藤在类风湿关节炎相关间质性肺疾病中的应用 [J]. *山东中医药大学学报*, 2020, 44(5): 477-480.

[18] 路瑜, 赵颜俐, 苟春雁. 张西俭主任医师治疗类风湿性肺纤维化思路举隅 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(1): 71.

- [19] 何晓红, 史玉媛, 周晓莉, 等. 通络开痹片治疗关节炎(类风湿关节炎、膝骨关节炎)疗效及安全性的真实世界研究 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5657-5664.
- [20] England B R, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 255-263.
- [21] Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(5): 613-626.
- [22] Narváez J, Aguilar-Coll M, Vicens-Zygmunt V, et al. Real-world clinical effectiveness and safety of antifibrotics in progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(23): 7074.
- [23] Venetsanopoulou A I, Ntinopoulou M, Papagianni E, et al. Neutrophil extracellular traps as immunofibrotic mediators in RA-ILD; pilot evaluation of the nintedanib therapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1480594.
- [24] Wu C C, Lin H B, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3 (ATF3) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105700.
- [25] Liu N N, Fan X F, Shao Y B, et al. Resveratrol attenuates inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the AKT/TMEM175 pathway [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 457.
- [26] Xie L H, Li Y Y, Tang W T, et al. Stattic alleviates pulmonary fibrosis in a mouse model of rheumatoid arthritis-relevant interstitial lung disease [J]. *Exp Biol Med*, 2023, 248(8): 712-721.
- [27] Redente E F, Aguilar M A, Black B P, et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(6): L998-L1009.
- [28] Wang J, Wang Z C, Zhao Y, et al. Molecular mechanism of quercetin in treating RA-ILD based on network pharmacology, molecular docking, and experimental validation [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(5): 3077-3092.
- [29] Ba X, Wang H, Huang Y, et al. Simiao pill attenuates collagen-induced arthritis and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by suppressing the JAK2/STAT3 and TGF- β /Smad2/3 signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116274.
- [30] 王怡文, 王思维, 卫博文, 等. 基于“肠-关节”轴探究肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系及潜在干预中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 585-597.
- [31] 杨可心, 钟海心, 毕洋, 等. 健脾祛湿法治疗皮肤病的 CiteSpace 知识图谱分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(10): 1498-1503.

[责任编辑 潘明佳]