

流式细胞术临床应用专题·论著

基于外周血细胞因子与淋巴细胞亚群构建类风湿关节炎风险预测模型*

王雪梅¹, 单显璋², 马 秀³, 郭 翀¹, 武 坤¹, 李轶勋^{1△}

1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省医学检验临床医学研究中心, 云南昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院重症医学科, 云南昆明 650032; 3. 昆明医科大学第一附属医院信息科, 云南昆明 650032

摘要:目的 基于外周血细胞因子与淋巴细胞亚群的差异化指标, 构建类风湿关节炎(RA)风险预测的列线图模型。方法 回顾性纳入 2022 年 1—12 月昆明医科大学第一附属医院的 122 例 RA 患者及 367 例非 RA 患者的数据, 按 7 : 3 随机分为训练集与验证集。采用最小绝对收缩和选择算子回归(LASSO)筛选变量, 构建多因素 Logistic 回归列线图模型, 使用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线分析(DCA)评价模型的预测效能。结果 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、白细胞介素(IL)-6、IL-12 和辅助性 T 细胞绝对值(ThC)是 RA 的独立危险因素, 而细胞毒/抑制性 T 细胞绝对值(csC)、辅助性/抑制性 T 细胞比值(hsP)和双阴性 T 细胞比值(DNP)是独立保护因素。LASSO 回归分析筛选出 10 个指标, 分别是年龄、IL-2、IL-5、IL-6、IL-12、csC、ThC、双阳性 T 细胞绝对值(DPC)、DNP、hsP, 将其纳入模型绘制可视化的列线图。ROC 曲线分析结果显示, 列线图模型预测 RA 的曲线下面积(AUC)为 0.904(95%CI: 0.878~0.930), 并且校准曲线与理想曲线高度吻合; DCA 曲线分析结果显示, 在 5%~55% 的阈值概率范围内, 该模型具有显著的临床净获益。结论 基于细胞因子与淋巴细胞亚群的差异化指标结合 LASSO、Logistic 回归构建的风险预测列线图模型对 RA 有较高预测效能, 可为 RA 的辅助诊断提供客观指标。

关键词: 类风湿性关节炎; 细胞因子; 淋巴细胞亚群; 预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.003

中图法分类号: R446.1; R593.2

文章编号: 1673-4130(2026)16-1936-07

文献标识码: A

Constructing a risk prediction model for rheumatoid arthritis based on peripheral blood cytokines and lymphocyte subsets*

Wang Xuemei¹, Shan Xianzhang², Ma Xiu³, Guo Chong¹, Wu Kun¹, Li Yixun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/ Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine/ Yunnan Province Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Department of Information, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: **Objective** To construct a nomogram model for predicting the risk of rheumatoid arthritis (RA) based on the differential indicators of peripheral blood cytokines and lymphocyte subsets. **Methods** Data of 122 RA patients and 367 non-RA patients from the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January to December 2022 were retrospectively included. They were randomly divided into training set and validation set at a ratio of 7 : 3. The least absolute shrinkage and selection operator regression (LASSO) was used to screen variables, and a multivariate Logistic regression nomogram model was constructed. The predictive efficacy of the model was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibra-

* 基金项目: 国家级重大科技成果培育-感染、肿瘤等重大疾病精准诊断体系建设与推广应用研究项目(2023zdpy05); 云南省科技人才与平台计划-临床医学研究中心专项(202505AJ310006)。

作者简介: 王雪梅, 女, 技师、检验医师, 主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: liyixun17@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260817.0934.002\(2026-08-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260817.0934.002(2026-08-17))

tion curve, and decision curve analysis (DCA). **Results** Multivariate analysis showed that age, interleukin (IL)-6, IL-12, and the absolute value of helper T cells (ThC) were independent risk factors for RA, while the absolute value of cytotoxic/inhibitory T cells (csC), the ratio of helper/inhibitory T cells (hsP), and the ratio of double-negative T cells (DNP) were independent protective factors. LASSO regression analysis identified 10 indicators, namely age, IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, csC, ThC, double-positive T cell absolute value (DPC), DNP, and hsP, which were included in the model to draw a visual nomogram. The ROC curve analysis showed that the nomogram model for predicting RA had an area under curve (AUC) of 0.904 (95%CI: 0.878—0.930). The calibration curve was highly consistent with the ideal curve, and the DCA curve analysis showed that the model had significant clinical net benefits. **Conclusion** Based on the differential indicators of cytokines and lymphocyte subsets combined with LASSO and Logistic regression, a risk prediction nomogram model was constructed. This model has high predictive efficacy for RA and provides an objective indicator for the auxiliary diagnosis of RA.

Key words: rheumatoid arthritis; cytokine; lymphocyte subset; prediction model

类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病^[1],以慢性侵蚀性关节炎为主要临床表现,早期即能引发功能障碍^[2]。RA是造成我国人群残疾的重要原因,且随着病程延长,RA患者的残疾率不断上升^[3]。此外,RA亦可累及关节外的重要器官与系统,导致RA患者发生心脑血管疾病等并发症的风险显著高于普通人群^[4],不仅给患者带来躯体痛苦,也给其家庭和社会带来沉重的经济负担^[5]。然而,我国RA的诊疗仍面临挑战,核心问题包括早期确诊率低,且漏诊、误诊现象较普遍,导致患者错失最佳干预时机^[6]。细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6等]和淋巴细胞亚群(如CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、调节性T细胞等)在RA发病机制中起关键作用^[7-8]。已有研究证实,部分指标(如IL-6、CD4⁺CD28^{null}T细胞比例)可反映RA活动度与预后^[9-10],但单一指标在RA早期诊断和鉴别诊断中的敏感性不足^[11]。因此,整合多维度生物标志物的数学模型在RA风险预测中展现出巨大的潜力。此外,多组学与系统生物学观点也提示,基于多参数免疫谱的整合分析可能更全面地揭示RA的免疫特征,并具备更高的预测价值^[12]。基于此,本研究创新性整合外周血细胞因子与淋巴细胞亚群指标,通过最小绝对收缩和选择算子回归(LASSO)、Logistic回归筛选关键变量,构建“双维度生物标志物+可视化列线图”的RA风险预测模型。以期为RA高危人群的早期识别、非RA风湿病的鉴别诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1—12月就诊于昆明医科大学第一附属医院(以下简称本院)风湿免疫科的122例RA患者作为RA组,367例非RA风湿病(如骨关节炎、强直性脊柱炎)患者作为非RA组。RA组中男32例,女90例,中位年龄56岁。纳入标准:(1)符合

2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)的RA诊断标准^[13];(2)病历资料完整。非RA组中男127例,女240例,中位年龄为44岁。本研究经院伦理委员会批准豁免参与者知情同意。

1.2 仪器与试剂 FACS Canto II流式细胞仪购自美国BD公司,淋巴细胞亚群检测试剂(流式细胞仪法-6色)购自碧迪医疗器械上海有限公司(批号:79270),12项细胞因子检测试剂盒(多重微球流式免疫荧光发光法)购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司(批号:20241204)。分析软件为美国BD公司的FACS-Diva软件和美国贝克曼库尔特公司的Kaluza软件。

1.3 方法 通过医院信息管理系统收集研究对象的一般资料、细胞因子和淋巴细胞亚群的实验室检测结果,包括:(1)一般资料(年龄、性别);(2)12项细胞因子检测结果:IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-6、IL-12、IL-17、干扰素- α (IFN- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、TNF- α ;(3)11项淋巴细胞亚群检测结果:淋巴细胞绝对值(LYC)、T淋巴细胞比值(TLP)、T淋巴细胞绝对值(TLC)、细胞毒/抑制性T细胞比值(csP)、细胞毒/抑制性T细胞绝对值(csC)、辅助性T细胞比值(ThP)、辅助性T细胞绝对值(ThC)、双阳性T细胞比值(DPP)、双阳性T细胞绝对值(DPC)、双阴性T细胞比值(DNP)、辅助性/抑制性T细胞比值(hsP)。比较RA组和非RA组以上结果的差异。

1.4 统计学处理 采用R Studio 4.4.3软件进行统计分析,符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料采用例数或百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验。将数据按7:3随机分为训练集和验证集,使用glmnet包进行LASSO筛选特征变量,并基于训练集数据建立Logistic回归预

测模型,通过绘制列线图实现模型可视化。通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线分析(DCA)等对模型的诊断性能、数据拟合度、临床决策性能等进行多维度评价及验证。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及实验室检测结果比较 单因素分析结果显示,RA 组与非 RA 组年龄、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IFN- α 、IFN- γ 、LYC、TLP、TLC、csP、csC、ThP、ThC、DPP、DPC、DNP、hsP 共 19 个指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料及实验室检测结果比较[M(P_{25} , P_{75})或 n(%)]

项目	RA 组($n=122$)	非 RA 组($n=367$)	U/χ^2	P
年龄(岁)	56.00(48.00,63.00)	44.00(30.00,56.00)	31 804.0	<0.001
性别			2.9	0.087
男	32(26.23)	127(34.60)		
女	90(73.77)	240(65.40)		
IL-1 β (pg/mL)	2.58(1.09,7.79)	1.95(0.94,5.25)	24 937.5	0.059
IL-2(pg/mL)	1.62(1.08,3.27)	1.25(0.76,1.98)	27 973.5	<0.001
IL-4(pg/mL)	0.90(0.43,1.75)	0.87(0.46,1.32)	24 783.5	0.076
IL-5(pg/mL)	2.76(1.11,4.15)	1.89(1.04,3.18)	26 584.0	0.002
IL-8(pg/mL)	2.90(0.71,40.46)	1.32(0.67,3.71)	26 913.5	<0.001
IL-10(pg/mL)	1.61(0.91,2.21)	1.45(0.92,2.12)	23 320.0	0.490
IL-6(pg/mL)	15.41(4.41,46.78)	2.48(1.21,7.28)	34 326.5	<0.001
IL-12(pg/mL)	1.57(0.64,3.77)	0.96(0.56,1.58)	28 120.5	<0.001
IL-17(pg/mL)	1.61(0.57,6.52)	1.34(0.50,4.48)	24 202.0	0.180
IFN- α (pg/mL)	1.99(0.79,3.77)	1.55(0.73,2.49)	25 874.5	0.010
IFN- γ (pg/mL)	3.32(1.93,7.84)	2.64(1.53,5.26)	25 876.0	0.010
TNF- α (pg/mL)	0.92(0.58,1.35)	0.84(0.45,1.39)	23 308.0	0.496
LYC(μ L)	1 510.00(1 184.00,1 980.75)	836.00(0.63,1 632.00)	32 081.5	<0.001
TLP(%)	74.26(67.17,78.49)	86.64(73.41,899.50)	11 233.0	<0.001
TLC(μ L)	1 117.00(842.00,1 452.00)	538.00(40.27,1 201.00)	32 076.5	<0.001
csP(%)	24.73(18.58,29.97)	45.51(27.45,341.00)	9 484.5	<0.001
csC(μ L)	381.00(282.50,521.75)	648.00(384.00,1 282.50)	11 832.5	<0.001
ThP(%)	45.23(41.45,50.01)	52.70(41.97,478.50)	14 902.0	<0.001
ThC(μ L)	701.50(483.75,933.00)	277.00(0.45,706.50)	33 280.5	<0.001
DPP(%)	0.65(0.37,1.04)	1.00(0.45,5.00)	15 778.5	<0.001
DPC(μ L)	9.50(5.00,18.00)	4.28(2.17,9.00)	31 898.0	<0.001
DNP(%)	1.86(0.91,3.10)	5.13(2.13,26.20)	10 527.0	<0.001
hsP(%)	1.85(1.40,2.45)	2.82(1.44,71.26)	15 390.0	<0.001

2.3 Logistic 回归分析 RA 的独立影响因素 对 LASSO 回归筛选的 10 个指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄($OR=1.048$,95% $CI:1.031\sim1.066$, $P<0.001$)、IL-6($OR=1.010$,95% $CI:1.005\sim1.015$, $P<0.001$)、ThC($OR=1.001$,95% $CI:1.000\sim1.002$, $P=0.007$)和 IL-12($OR=$

2.2 RA 变量筛选的 LASSO 回归分析 通过五折交叉验证法,利用 LASSO 回归模型确定最优正则化参数[$\log(\lambda)=-5.66$],并据此从单因素分析得出的 19 个候选变量中筛选出 11 个非零系数预测因子,分别是年龄、IL-2、IL-5、IL-6、IL-12、csC、ThC、DPC、DNP、hsP、IFN- γ 。绘制回归系数路径和交叉验证曲线,其系数收缩路径显示了各变量对模型的贡献度,见图 1、2。由于单因素 Logistic 回归分析显示,IFN- γ 的 $P>0.05$,本研究将除了 IFN- γ 以外的 10 个潜在变量纳入多因素二元 Logistic 回归构建列线图模型。

1.039,95% $CI:1.007\sim1.073$, $P=0.017$)是 RA 风险的独立危险因素;而 csC($OR=0.999$,95% $CI:0.999\sim1.000$, $P=0.011$)、hsP($OR=0.983$,95% $CI:0.969\sim0.998$, $P=0.028$)和 DNP($OR=0.966$,95% $CI:0.934\sim1.000$, $P=0.048$)则是独立保护因素。其余变量(DPC、IL-2、IL-5)在本模型中差异无统

计学意义($P=0.181, 0.367, 0.817$)。

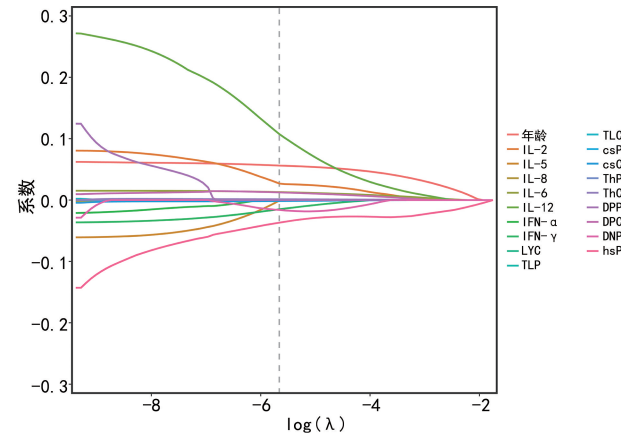


图 1 LASSO 回归系数路径图

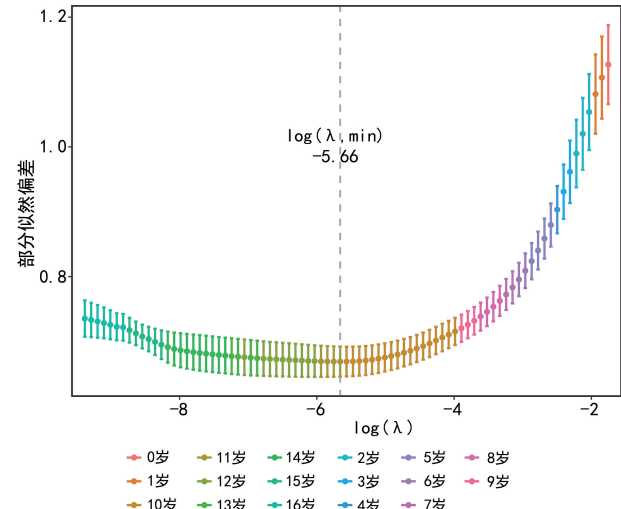


图 2 LASSO 回归交叉验证曲线

2.4 RA 预测模型的构建 将上述 LASSO 回归分析筛选出 10 个指标纳入模型,绘制可视化的列线图模型,见图 3。列线图显示:总分为每项指标所得分数

的总和,所得分数越高则患者发生 RA 的风险越大。

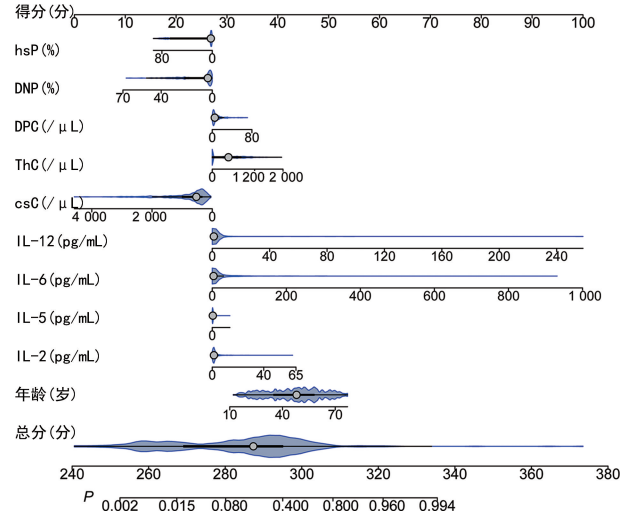
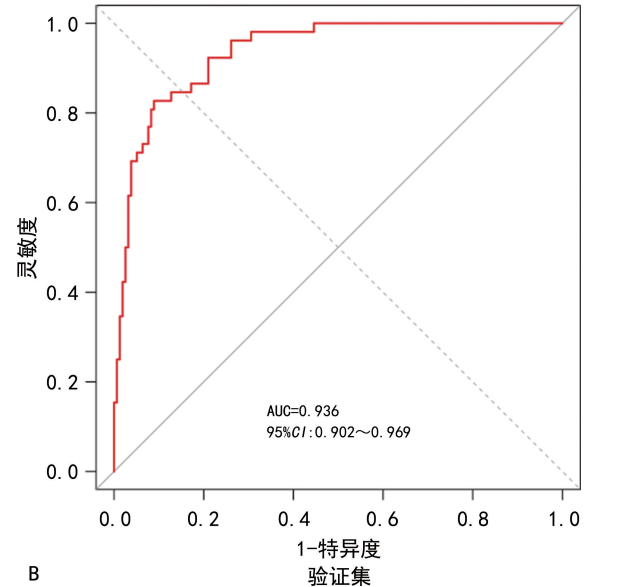
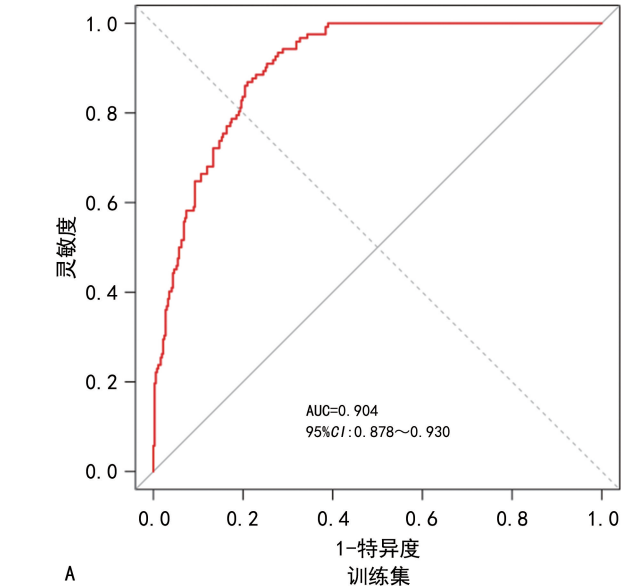


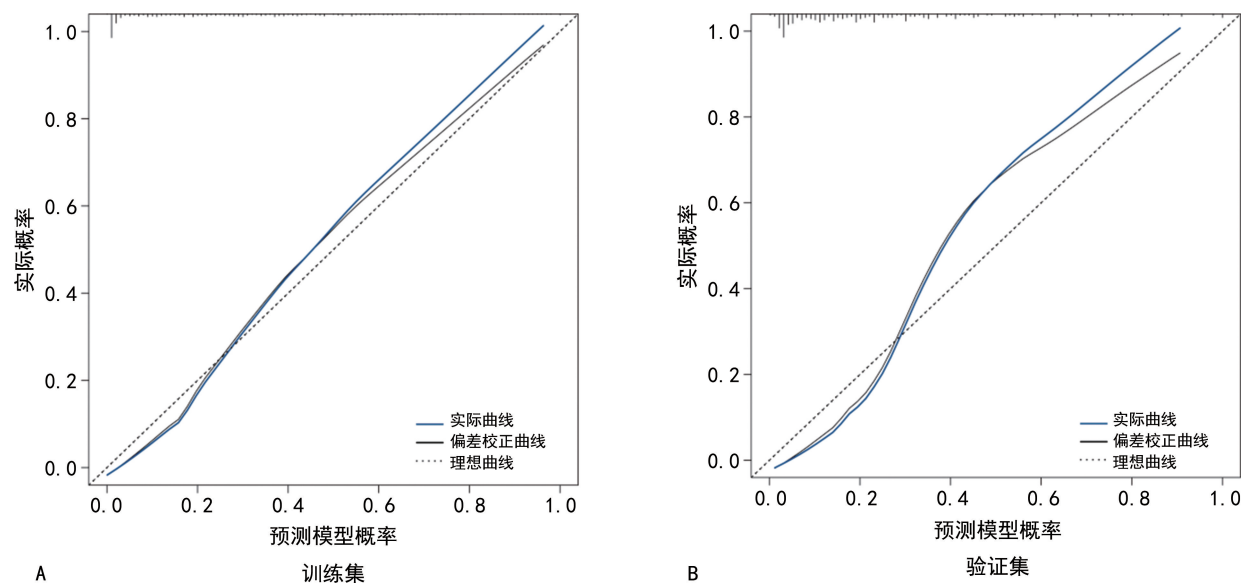
图 3 RA 的预测模型列线图

2.5 RA 预测模型的评价及验证 ROC 曲线分析结果显示:训练集 AUC 为 0.904 (95% CI: 0.878 ~ 0.930),验证集 AUC 为 0.936 (95% CI: 0.902 ~ 0.969),提示模型的区分度良好,见图 4。为了评估预测模型的校准精度与临床实用性,本研究进行了训练集及验证集的校准曲线分析与决策曲线分析。校准曲线经 1 000 次 Bootstrap 校正后,训练集平均绝对误差(MAE)仅为 0.029,偏差校正曲线与理想曲线高度重合,表明模型具有良好的一致性,见图 5。DCA 决策曲线分析显示,在 5%~55%的决策阈值范围内,本模型相较于简单的全干预或无干预策略,能提供更优的净获益,具备转化为临床诊断辅助工具的潜力,见图 6。训练集及验证集均具有良好的区分度和校准度,预测风险概率与临床实际观察概率符合率较高,临床净获益较大。



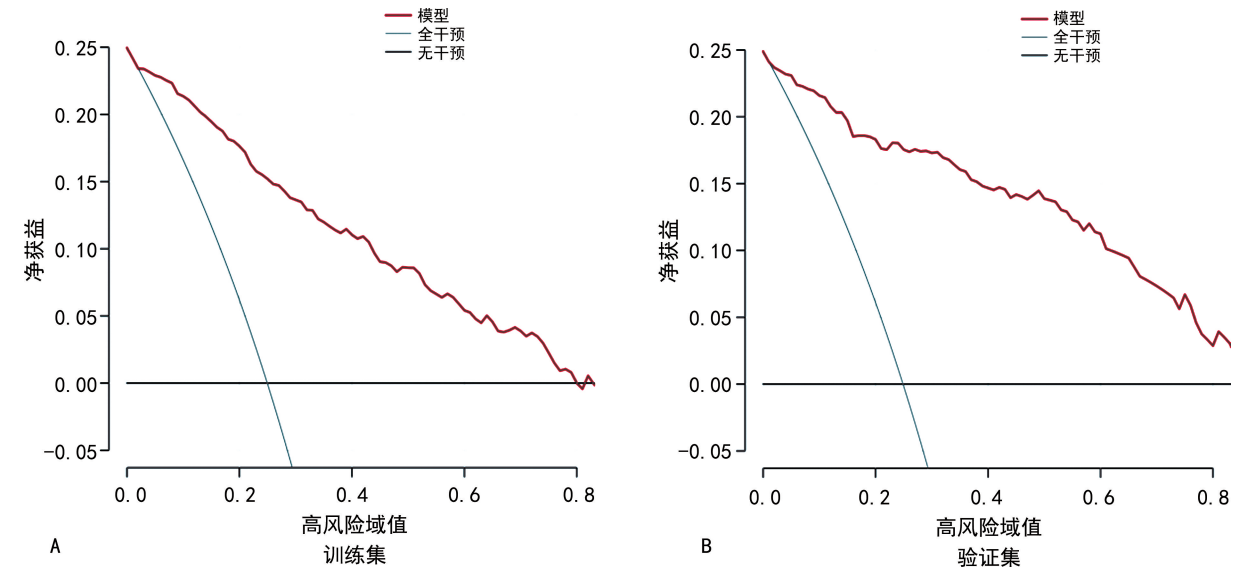
注:A、B 分别为训练集、验证集。

图 4 训练集与验证集的 ROC 曲线



注：A、B 分别为训练集、验证集。

图 5 训练集与验证集的校准曲线



注：A、B 分别为训练集、验证集。

图 6 训练集与验证集的临床决策曲线

3 讨 论

一直以来,RA 的诊断都极具挑战性,首先是基于临床症状和体征,典型临床表现也仅仅反映炎症活动,无特异性,还需综合临床和实验室数据以排除其他关节疾病^[14]。此外,类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体及 C 反应蛋白是临床上用于诊断 RA 的重要标志物,然而这些标志物在灵敏度和特异度方面仍存在一定的局限性^[6]。因此,针对 RA 和其他非 RA 的风湿性疾病,传统的 RA 诊断方案存在诸多干扰和不足,不利于疾病后续的治疗和评估。

细胞因子作为细胞间通信的关键信使,在 RA 的发病、慢性炎症维持及组织破坏中发挥着重要作用。TNF 通过上调转录因子干扰素调节因子 1(IRF1)的表达,驱动干扰素响应路径,促进 RA 早期滑膜炎

症^[15]。此外,RA 的发病核心是免疫系统失调,其中淋巴细胞亚群的异常分化、迁移与功能紊乱直接驱动了慢性滑膜炎和关节破坏^[16]。因此,本研究通过细胞因子和淋巴细胞亚群的检测构建了 RA 的预测模型,指导临床医生更加准确、方便地识别 RA 患者,并及时采取有效的诊治措施。

本研究采用了单因素分析,筛选差异较大的影响因素,建立基于 Logistic 回归的列线图模型以期对 RA 进行快速筛查,并与非 RA 的其他风湿性疾病进行鉴别。通过筛选,最终确年龄、IL-6、IL-12 和 ThC 是 RA 的独立危险因素,而 csC、hsP 和 DNP 则是独立保护因素。这一结果与 RA 发病的免疫病理机制高度契合,为理解疾病启动的关键环节提供了新线索:(1)年龄一直以来都是 RA 的危险因素。RA 好发

于中年女性(发病高峰年龄为 50~60 岁),可能与年龄增长相关的免疫衰老密切相关。随着年龄增长,胸腺逐渐萎缩,导致初始 T 细胞产生减少,记忆 T 细胞克隆增加,免疫稳态失衡,自身反应性 T/B 细胞活化阈值降低^[17]。(2)IL-6 与 IL-12 对 RA 的促炎驱动作用。IL-6 是 RA 滑膜炎症的核心介质,通过 JAK-STAT 信号通路促进浆细胞分泌类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体,并诱导破骨细胞活化导致骨侵蚀^[18]。IL-12 则由活化的树突状细胞分泌,可促进 Th1 细胞分化增强 IFN- γ 的分泌,形成促炎细胞因子网络^[19]。二者被筛选为危险因素,直接印证了促炎细胞因子网络失调是 RA 发病的关键推动作用。(3)ThC 的适应性免疫失衡效应。Th 细胞(主要为 Th1/Th17 亚群)的异常活化是 RA 的核心病理特征。Th1 细胞分泌 IFN- γ 促进巨噬细胞活化;Th17 亚群主导炎症进展,通过与滑膜微环境互动,引发关节破坏和系统性并发症^[20]。本研究中 ThC 作为危险因素,凸显了适应性免疫细胞过度活化在 RA 启动中的核心地位。值得关注的是,保护因素 csC、hsP 和 DNP 的发现也为 RA 的免疫调节理论提供了新视角,对于健康高危人群(如年龄>50 岁、IL-6 水平轻度升高者),可通过保护因素水平评估免疫状态,指导生活方式干预(如规律运动、补充 Omega-3 脂肪酸)以维持免疫平衡^[21]。

此外,本研究通过 LASSO 回归有效解决了高维生物标志物的多重共线性问题,最终构建的列线图模型在区分度、校准度及临床净获益上表现突出,体现了多维度指标整合的显著优势。(1)高区分度(AUC=0.904);多指标联合的预测模型 AUC 显著高于单一指标,如结合血清 IL-6 水平和 CD4⁺T 细胞分化亚群(如 Th1/Th17 比值)的机器学习模型,鉴别 RA 亚型的效能(AUC=0.87),优于单一细胞因子(AUC=0.71)或单一淋巴细胞亚群(AUC=0.76)^[22]。这一结果验证了细胞因子+淋巴细胞亚群整合的生物学合理性——促炎因子与适应性免疫细胞的协同异常是 RA 发病的两个主要推手,联合检测可更精准捕捉疾病早期的免疫紊乱。(2)良好校准性:校准曲线与理想对角线高度吻合,提示模型预测概率与实际发病风险一致,避免了高估高风险或低估低风险的偏差,可为医生提供可靠的概率参考。(3)显著临床净获益:DCA 分析结果显示,在 5%~55% 的阈值概率范围内,模型较全筛查或不筛查策略具有更高的净获益,尤其在 20%~40% 阈值概率范围内(对应临床中“慢性对称性小关节炎但自身抗体阴性”的疑似 RA 人群),模型可精准识别高风险个体,指导

早期完善关节超声或 MRI 检查,实现早发现、早干预,降低关节畸形风险。

本研究同时纳入细胞因子与淋巴细胞亚群构建模型,突破了传统研究仅聚焦单一类型生物标志物的局限,更全面反映 RA 的免疫病理网络。此外,采用 LASSO 回归筛选变量,有效解决了高维数据的过拟合问题,提升了模型的泛化能力。然而,本研究仍存在一定的局限性:首先,该研究是回顾性的单中心研究,样本量有限,后期还需扩大样本数据,进一步完善和优化模型算法;其次,建模数据均来自同一医院,纳入病例主要来自西南地区,模型准确性可能受到地域、饮食习惯、环境等不同因素影响,还需开展跨区域、多中心研究,扩大入组人群,并进行模型的外部验证,进一步提升模型的泛化能力。

综上所述,本研究基于细胞因子与淋巴细胞亚群构建的 RA 风险列线图模型,通过多维度指标整合与 LASSO 回归优化,实现了 RA 风险的高效、精准预测。该模型在独立队列中验证显示高预测效能和强临床实用性(决策曲线分析净获益显著),可通过量化风险值辅助医生早期识别高危人群,为 RA 疑似病例的诊断提供客观参考,推动疾病的早期干预与管理。

参考文献

- [1] Venetsanopoulou A I, Alamanos Y, Voulgari P V, et al. Epidemiology and risk factors for rheumatoid arthritis development[J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2023, 34(4): 404-413.
- [2] Jahid M, Khan K U, Rehan U H, et al. Overview of rheumatoid arthritis and scientific understanding of the disease [J]. *MJR*, 2023, 34(3): 284.
- [3] Zhao S, Chen Y, Chen H. Sociodemographic factors associated with functional disability in outpatients with rheumatoid arthritis in Southwest China[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(5): 845-851.
- [4] Figus F A, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102776.
- [5] GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(10): e594-e610.
- [6] Orr C K, Najm A, Young F, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Front Med*, 2018, 5: 185.
- [7] Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheuma-

toid arthritis; implications for targeted therapy[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 68.

[8] Li B, Su R, Guo Q, et al. Differential immunological profiles in seronegative versus seropositive rheumatoid arthritis: Th17/Treg dysregulation and IL-4[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1447213.

[9] Duarte N, Rodriguez L S, Segura K, et al. ab1438 cytokine levels in Colombian female patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and their correlation with blood and clinical parameters[J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2024, 83: 2074-2075.

[10] Anioke I, Duquenne L, Parmar R, et al. Lymphocyte subset phenotyping for the prediction of progression to inflammatory arthritis in anti-citrullinated-peptide antibody-positive at-risk individuals [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(6): 1720-1732.

[11] Wang X, Li B, Wei R, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the risk of obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis patients based on LDL-C, Th17 cells, and IL-17 [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1493182.

[12] Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies [J]. *Bone Res*, 2018, 6: 15.

[13] 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.

[14] Peterson E, Gallagher M K, Wilbur J. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management for the family physician [J]. *Am Fam Physician*, 2024, 110(5): 515-526.

[15] Geng Q, Xu J, Cao X, et al. PPARG-mediated autophagy activation alleviates inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2024, 146: 103214.

[16] Cheng T, Zhang S X, Wang J, et al. Abnormalities of peripheral lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis patients complicated with osteoporosis [J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9(4): 1049-1059.

[17] Weyand C M, Goronzy J J. Immune aging in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2025, 77(7): 792-804.

[18] Cacciapaglia F, Perniola S, Stano S, et al. Modulation of IL-6 receptor/STAT3 downstream signaling in rheumatoid arthritis patients [J]. *Exp Mol Pathol*, 2025, 141: 104951.

[19] Landoni E, Woodcock M G, Barragan G, et al. IL-12 reprograms CAR-expressing natural killer T cells to long-lived Th1-polarized cells with potent antitumor activity [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 89.

[20] Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3394.

[21] Müller L, Di Benedetto S. Immunosenescence and inflammation: mechanisms and modulation through diet and lifestyle[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1708280.

[22] Li B C, Guo Q L, Su R, et al. pos1203 psoriatic arthritis, seronegative rheumatoid arthritis, and seropositive rheumatoid arthritis: circulating immune cell and cytokine phenotypic profiles [J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2024, 83: 606-607.

(收稿日期: 2025-10-23 修回日期: 2026-03-12)

(上接第 1935 页)

华医学会血液学分会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组, 等. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(5): 353-358.

[11] WS/T 360—2024 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南[S].

[12] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748.

[13] Pan T, Zhang J, Wang X, et al. Global burden and trends of hematologic malignancies based on Global Cancer Observatory 2022 and Global Burden of Disease 2021 [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 98.

[14] Sun K, Wu H, Zhu Q, et al. Global landscape and trends in lifetime risks of haematologic malignancies in 185 countries: population-based estimates from GLOBOCAN 2022[J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 83: 103193.

[15] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 急性髓系白血病特殊细胞形态报告模式专家共识(2025 版)[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(12): 1509-1520.

[16] Mandefro B, Berta D M, Kelem A, et al. The role of advanced diagnostics on precision medicine in hemato oncology[J]. *Discover Oncol*, 2025, 16(1): 1525.

[17] Ballerini G, Balboni A, Garlatti V, et al. Gasotransmitters bridging tumor biology and immunity: from pathophysiological insights to therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1671203.

(收稿日期: 2026-02-27 修回日期: 2026-04-22)