基于真实世界研究中西医结合治疗早期类风湿关节炎疗效与安全性*

张威风[1]，李鲲[2]，张柔曼[1]，杨煜辰[1]，袁润[3]，马协丽[1]，徐惠[1]，王宁怡[1]，鲁步青[1]，姜泉[1]✉

1. 中国中医科学院广安门医院，北京 100053；2. 中国中医科学院，北京 100700；3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700

摘要：目的：基于真实世界数据比较中西医结合治疗与单纯西药治疗早期活动性类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的疗效及安全性。方法：回顾性收集 2019 年 1 月至 2025 年 8 月中国中医风湿病注册研究信息平台（CERTAIN）登记的 2 134 例早期活动性 RA 患者资料，依据随访期用药记录中是否联合使用中药分为中西医结合组（暴露组）和单纯西药组（对照组）。采用 1∶1 倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）均衡基线特征。比较基线及治疗第 3、6、12 个月基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分（DAS28 - erythrocyte sedimentation rate，DAS28 - ESR）、低疾病活动度（low disease activity，LDA）达标率、28 个关节压痛数（tender joint count，TJC）、28 个关节肿胀数（swollen joint count，SJC）及不良事件。采用线性混合效应模型（linear mixed - effects model，LMM）分析连续结局，采用广义估计方程（generalized estimating equation，GEE）分析分类结局。结果：共纳入暴露组 1 757 例、对照组 377 例；PSM 后每组 282 例。校正协变量后，暴露组第 3、6 个月 DAS28 - ESR 低于对照组［第 3 个月（3.74 ± 1.31）*vs*（4.28 ± 1.65），调整后均值差为 -0.59，95% *CI*（-0.93，-0.24），*P* = 0.001；第 6 个月（3.34 ± 1.36）*vs*（3.94 ± 1.57），调整后均值差为 -0.63，95% *CI*（-1.01，-0.25），*P* = 0.001］。暴露组第 3、6 个月 TJC 及第 6 个月 SJC 改善更明显（均 *P* < 0.05）；第 6 个月 LDA 达标率较高［47.0% *vs* 24.6%，校正后 *OR* = 2.75，95% *CI*（1.36，5.57），*P* = 0.005］。两组总体不良事件发生率差异无统计学意义（*P* = 0.416）。结论：中西医结合治疗与第 3、6 个月较低的疾病活动度以及部分关节体征改善相关；两组总体不良事件发生率相近。

关键词：类风湿关节炎；中西医结合；真实世界研究；倾向评分匹配；疾病活动度
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.10.314
中图分类号：R259.932　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999（2026）10 - 2058 - 08

Efficacy and Safety of Integrative Medicine in Treating Early Rheumatoid Arthritis Based on Real - World Study

ZHANG Weifeng[1]，LI Kun[2]，ZHANG Rouman[1]，YANG Yuchen[1]，YUAN Run[3]，MA Xieli[1]，XU Hui[1]，WANG Ningyi[1]，LU Buqing[1]，JIANG Quan[1]

1. Guang′anmen Hospital，China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100053；2. China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100700；3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine，China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100700

Abstract：Objective：To compare the effectiveness and safety of integrated Chinese and Western medicine treatment versus Western medicine alone in patients with early active rheumatoid arthritis based on real - world data. Methods：We retrospectively collected data

* **基金项目**：国家自然科学基金重点项目（82230121）；中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目（HLCMHPP2023087）；中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目——传承名老中医药专家学术经验专项资助项目（HLCMHPP2023014）

作者简介：张威风（2002 - ），男，安徽阜阳人，硕士研究生，研究方向：中医药防治风湿免疫病。
✉**通信作者**：姜泉，医学博士，主任医师，岐黄学者，博士研究生导师，研究方向：中医药防治风湿免疫病。E - mail：doctorjq@126.com

from 2,134 patients with early active RA registered in the Chinese Registry of Traditional Medicine for Rheumatology (CERTAIN) from January 2019 to August 2025. According to whether traditional Chinese medicine was used during the follow-up medication records, patients were divided into the integratiive medicine group (exposure group) and the Western medicine alone group (control group). Baseline characteristics were balanced using 1∶1 propensity score matching (PSM). We compared baseline and 3-, 6-, and 12-month treatment outcomes, including the 28-joint disease activity score based on erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR), low disease activity (LDA) achievement rates, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), and adverse events. Continuous outcomes were analyzed using a linear mixed-effects model (LMM), and categorical outcomes were analyzed using generalized estimating equations (GEE). Results: A total of 1,757 cases were included in the exposed group and 377 in the control group; after PSM, there were 282 cases in each group. After adjusting for covariates, the DAS28-ESR in the exposed group was lower than that in the control group at months 3 and 6[month 3 (3.74±1.31) *vs* (4.28±1.65), adjusted mean difference −0.59, 95% *CI* (−0.93, −0.24), $P=0.001$; month 6 (3.34±1.36) *vs* (3.94±1.57), adjusted mean difference −0.63, 95% *CI* (−1.01, −0.25), $P=0.001$]. Improvements in TJC at months 3 and 6 and SJC at month 6 were more significant in the exposed group (all $P<0.05$); the rate of achieving LDA at month 6 was higher[47.0% *vs* 24.6%, adjusted *OR* = 2.75, 95% *CI* (1.36, 5.57), $P=0.005$]. There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse events between the two groups ($P=0.416$). Conclusion: Integrative Chinese and Western medicine treatment is associated with lower disease activity at months 3 and 6 and improvement in some joint signs; the overall incidence of adverse events was similar between the two groups.

Key words: rheumatoid arthritis; integrative medicine; real-world study; propensity score matching; disease activity

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以慢性滑膜炎、进行性关节损伤和功能受限为主要表现的系统性自身免疫病,可显著损害患者的躯体功能和生活质量[1]。全球 RA 疾病负担仍在增加[2],我国人群发病率为 0.28%~0.42%[3]。RA 发病早期存在治疗窗口。延迟评估与关节破坏风险升高、实现无病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)缓解的可能性降低有关[4];真实世界队列也显示,早期启动改善 DMARDs 并尽早达到缓解,可改善远期结局[5]。临床上仍有部分患者对常规治疗反应不足,不同 DMARDs 的肝肾、血液及胃肠道安全性也不尽相同[6-7]。如何在控制疾病活动的同时兼顾长期用药安全,仍是早期 RA 治疗中需要解决的问题。

RA 属中医“痹证”“尪痹”等范畴,早期常见湿热痹阻、寒湿痹阻和风湿痹阻等证型[8]。辨证使用中药可作为规范西医治疗的补充,但中医证候与现代医学指标并非简单对应,两者的疗效机制也不能等同解释[9]。本研究利用中国中医风湿病注册研究信息平台(CERTAIN)真实世界数据,纳入病程≤12 个月且 DAS28-ESR≥2.6 分的早期活动性 RA 患者,通过 1∶1 倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)、线性混合效应模型(linear mixed-effects model, LMM)和广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)比较中西医结合治疗与单纯西药治疗的纵向结局,观察两种治疗方案在临床实践中的差异。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2019 年 1 月至 2025 年 8 月在 CERTAIN 登记且符合纳入、排除标准的 2 134 例早期活动性 RA 患者。CERTAIN 为前瞻性、多中心观察性注册平台[10],本研究对该平台中既有注册资料进行回顾性队列分析。本研究经中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(批号:2019-073-KY-01)。

本研究共纳入 2 134 例患者,其中暴露组 1 757 例、对照组 377 例。PSM 前,仅基线 DAS28-ESR 的组间不平衡较明显(SMD=0.224),其余纳入协变量 SMD 均<0.1。经 1∶1 PSM 后,暴露组与对照组各 282 例;年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、病程及基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints based on erythrocyte sedimentation rate, DAS28-ESR)的 SMD 均<0.1,提示 PSM 后协变量平衡性良好(表 1)。

1.2　诊断标准　RA 诊断参照 2010 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)分类标准[11]。

1.3　病例纳入与排除标准

1.3.1　纳入标准　(1)符合 RA 诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)发病至首次登记就诊的病程≤12 个月,人口学及实验室检查资料较完整,入组后 1 年内至少完成 1 次随访;(4)DAS28 - ESR≥2.6 分。

1.3.2　排除标准　(1)合并干燥综合征、系统性红斑狼疮等其他风湿免疫病;(2)合并精神疾病、阿尔茨海默病等,无法完整描述病情;(3)病历资料不全;(4)依从性极差,无法完成随访。

表 1　两组患者 PSM 前后基线特征比较　[$\bar{x} \pm s/M(Q_{25}, Q_{75})$]

基线资料	倾向评分匹配前				倾向评分匹配后			
	单纯西药组	中西医结合组	*P* 值	*SMD* 值	单纯西药组	中西医结合组	*P* 值	*SMD* 值
样本量/例	377	1 757			282	282		
年龄/岁	54.35 ± 13.74	54.70 ± 16.01	0.799	0.017	54.41 ± 13.62	54.79 ± 13.27	0.742	0.028
女性/例(%)	308 (81.7)	1425 (81.1)	0.845	0.015	228 (80.9)	229 (81.2)	1.000	0.009
BMI/kg · m^{-2}	22.79 ± 2.90	22.59 ± 3.05	0.254	0.066	22.94 ± 3.01	23.01 ± 3.37	0.802	0.021
病程/月	3.3(1.1,6.6)	4.1(2.0,7.0)	0.126	0.085	3.3(1.1,6.7)	4.1(1.5,6.9)	0.299	0.022
DAS28 - ESR/分	5.38 ± 1.23	5.66 ± 1.24	<0.001	0.224	5.35 ± 1.29	5.30 ± 1.30	0.621	0.042

注:*SMD* 为标准化均数差(基于均数与合并标准差计算),*SMD* <0.1 提示协变量平衡性良好。

1.4　暴露因素

对照组接受常规合成 DMARDs(csDMARDs)治疗,以甲氨蝶呤、来氟米特、硫酸羟氯喹等为主,具体药物选择与剂量由接诊医师根据病情决定。

暴露组在上述 DMARDs 治疗基础上,在 1 年随访期内联合使用中药汤剂或中成药。中药汤剂包括羌活胜湿汤、清热活血方、独活寄生汤、宣痹汤、四妙勇安汤、蠲痹汤及四妙散等加减;中成药包括雷公藤多苷片、尪痹片、白芍总苷胶囊、昆仙胶囊、痹祺胶囊、瘀血痹片及正清风痛宁缓释片等。具体处方由临床医师辨证制定。本研究以随访期内是否使用中药进行分组,未将用药起始时间及疗程作为时变协变量处理。

1.5　结局指标与随访时间窗

主要疗效指标:(1)连续结局,各随访时间点 DAS28 - ESR 及其较基线的变化量(ΔDAS28 - ESR);(2)分类结局,各随访时间点达到 LDA(DAS28 - ESR <3.2)的患者比例。

次要疗效指标:28 个关节压痛数(tender joint count,TJC)、28 个关节肿胀数(swollen joint count,SJC)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C 反应蛋白(C - reactive protein,CRP)、患者总体评估(patient global assessment,PtGA)、医师总体评估(physician global assessment,PhGA)及视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)评分。

安全性指标:随访期间记录的总体不良事件及肝肾功能、血液学检查异常。

设定 4 个核心随访时间窗:基线(M0)、第 3 个月[(M3 ± 1)个月]、第 6 个月[(M6 ± 1)个月]及第 12 个月[(M12 ± 1)个月]。

1.6　统计学方法

采用 R 4.3.2 软件进行统计分析。以治疗分组为因变量,以年龄、性别、体质量指数(BMI)、病程及基线 DAS28 - ESR 为协变量构建 *Logistic* 回归模型,估算倾向评分;采用 1∶1 最近邻匹配,卡钳值设为 0.02[12]。以 SMD 评价匹配后协变量平衡性,*SMD* <0.1 视为平衡良好。

计量资料经 *Shapiro - Wilk* 检验评估正态性。基线特征中符合正态分布者以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布者(如病程)以中位数(四分位数)[$M(Q_{25}, Q_{75})$]表示,组间比较采用 *Mann - Whitney U* 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 *Pearson* χ^2 检验或 *Fisher* 确切概率法。PSM 后基线平衡性主要依据 *SMD* 判断。纵向结局的描述性统计以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)呈现,组间比较基于 LMM 或 GEE 模型估计。

针对纵向连续结局,在缺失机制可近似视为随机缺失的前提下,采用 LMM 分析组间差异及随时间的变化趋势[13]。本研究针对 DAS28 - ESR 构建两个模型:(1)以 ΔDAS28 - ESR(较基线变化量)为结局,分析组间变化轨迹差异;(2)以随访期 DAS28 - ESR 绝对值为结局并校正基线值,估算各时间点调整后组间均值差。两模型固定效应均包括分组、随访时间点及分组 × 时间交互项,并校正年龄、性别、BMI、病程及相应结局的基线值;设置个体随机截距。其他连

续结局(TJC、SJC、ESR、CRP、PtGA、PhGA、VAS)采用以绝对值为结局并校正基线值的 LMM。

针对 LDA 达标率,采用二项分布、*Logit* 连接函数的 GEE 进行分析[14],纳入与 LMM 一致的固定效应及协变量,工作相关矩阵设为可交换结构,结果以优势比(*OR*)及其 95% 置信区间(*CI*)表示。不良事件发生率采用 *Pearson* χ^2 检验或 *Fisher* 确切概率法比较。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究为回顾性队列,随访数据存在缺失。LMM 和 GEE 在缺失机制近似随机缺失(missing at random,MAR)的前提下利用所有可用观测值进行估计,未进行多重插补;各时间点实际有效样本量详见结果部分。本研究次要结局及多时间点比较为探索性分析,未进行多重性校正,结果仅作假设生成。

模型构建阶段采用似然比检验和赤池信息准则(Akaike information criterion,AIC)比较协方差结构。与无随机效应模型相比,包含个体随机截距的 LMM 拟合更优(AIC = 2 434.2,χ^2 = 196.68,$P<0.001$);加入随访时间随机斜率后拟合未进一步改善($P>0.05$),且出现奇异拟合,故最终采用包含个体随机截距的 LMM。残差诊断未见明显偏离正态性或方差齐性,所有协变量方差膨胀因子均 <5。

2　结果

PSM 后共 564 例患者纳入纵向分析。随访存在一定比例缺失,以 LDA 达标率为例,第 3、6、12 个月对照组有效样本量分别为 82、61、49 例,暴露组分别为 137、117、93 例,对照组缺失比例高于暴露组。后续 LMM 和 GEE 分析在随机缺失假设下利用所有可用数据。

2.1　线性混合效应模型结果　固定效应分析结果见表 2。以第 3 个月为参照时间点时,组别系数为 −0.513,95% *CI*(−0.875,−0.151),$P=0.006$,提示在模型设定及协变量校正条件下,第 3 个月时暴露组 ΔDAS28 − ESR 较对照组多下降 0.513 分。第 6、12 个月的分组 × 时间交互项均无统计学意义(均 $P>0.05$),表明两组变化轨迹差异的证据不足;各时间点的调整后组间比较见表 3。基线 DAS28 − ESR 和年龄与 ΔDAS28 − ESR 相关(均 $P<0.01$)。

随机效应结果见表 4。个体随机截距方差为 1.165(*SD* = 1.080),提示患者之间存在未被固定效应解释的个体差异;残差方差为 0.874(*SD* = 0.935)。

表 2　ΔDAS28 − ESR 线性混合效应模型固定效应分析

变量	*β*	95% *CI*	*SE*	*P* 值
截距(Intercept)	1.591	0.614,2.569	0.497	0.002
组别(中西医结合组 *vs* 单纯西药组)	−0.513	−0.875,−0.151	0.184	0.006
时间(第 6 个月 *vs* 第 3 个月)	−0.216	−0.540,0.107	0.165	0.190
时间(第 12 个月 *vs* 第 3 个月)	−0.827	−1.164,−0.491	0.171	<0.001
基线 DAS28 − ESR 评分	−0.660	−0.781,−0.538	0.062	<0.001
年龄	0.015	0.004,0.026	0.005	0.006
性别(女 *vs* 男)	0.125	−0.270,0.519	0.200	0.534
组别 × 时间(第 6 个月)交互项	−0.262	−0.654,0.131	0.200	0.191
组别 × 时间(第 12 个月)交互项	0.069	−0.341,0.479	0.209	0.740

注:ΔDAS28 − ESR 为负值代表病情改善,*β* 为负值表示该因素促使疾病活动度进一步下降(疗效更好)。

2.2　主要疗效指标　PSM 后两组基线 DAS28 − ESR 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组第 3、6、12 个月 DAS28 − ESR 均低于基线。同期比较显示,暴露组第 3 个月[(3.74 ± 1.31) *vs* (4.28 ± 1.65)]和第 6 个月[(3.34 ± 1.36) *vs* (3.94 ± 1.57)]DAS28 − ESR 低于对照组(均 $P<0.01$),第 12 个月组间差异无统计学意义($P=0.109$)。

以 DAS28 − ESR 绝对值为结局并校正基线值的 LMM 显示,暴露组第 3 个月 DAS28 − ESR 调整后均值低于对照组 0.59 分,95% *CI*(−0.93,−0.24),$P<0.001$;第 6 个月低于 0.63 分,95% *CI*(−1.01,−0.25),$P=0.001$;第 12 个月组间差异无统计学意义($P=0.109$)。结果提示,中西医结合治疗与早、中期较低的疾病活动度相关(表 3、图 1)。

表 3　两组患者随访期间 DAS28－ESR 评分及线性混合效应模型分析　（$\bar{x} \pm s$）

随访时间	单纯西药组（n =282）	中西医结合组（n =282）	调整后组间均值差（95% *CI*）[a]	*P* 值
基线	5.35 ±1.29	5.30 ±1.30		
第 3 个月	4.28 ±1.65	3.74 ±1.31	−0.59（−0.93，−0.24）	<0.001
第 6 个月	3.94 ±1.57	3.34 ±1.36	−0.63（−1.01，−0.25）	0.001
第 12 个月	3.38 ±1.46	3.04 ±1.30	−0.34（−0.76，0.08）	0.109

注：a：调整后组间均值差采用以随访期 DAS28－ESR 绝对值为结局的线性混合效应模型估计，模型纳入分组、时间、分组×时间交互项，并校正年龄、性别、BMI、病程及基线 DAS28－ESR。基线 DAS28－ESR 作为协变量纳入模型，不作为随访结局，因此基线不报告模型调整后组间均值差及 *P* 值。本表调整后均值差来自以 DAS28－ESR 绝对值为结局并校正基线值的 LMM，与表 2（以 ΔDAS28－ESR 为结局的 LMM）为两套独立分析。各时间点有效样本量与表 5 相同。

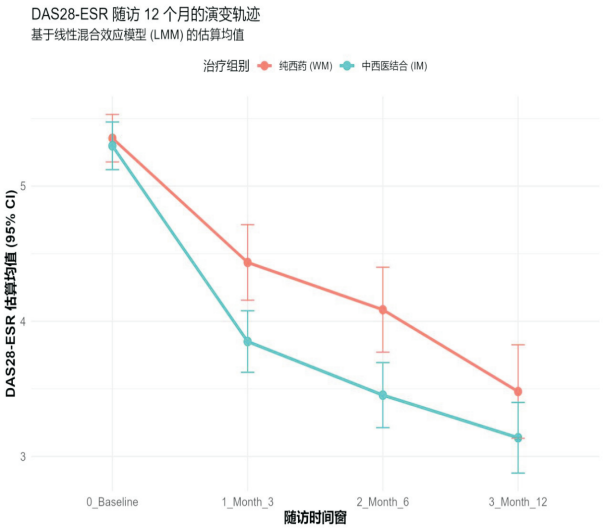


图 1　两组患者随访期间 DAS28－ESR 评分变化轨迹

表 4　ΔDAS28－ESR 线性混合效应模型随机效应分析

随机效应来源	方差	标准差
个体随机截距	1.165	1.080
残差	0.874	0.935

GEE 校正协变量后，暴露组第 6 个月 LDA 达标优势较高［*OR* = 2.75，95% *CI*（1.36，5.57），*P* = 0.005］；第 3、12 个月组间差异均无统计学意义（*P* >0.05）。基线时两组 LDA 比例分别为 1.1% 和 3.9%（表 5、图 2）。

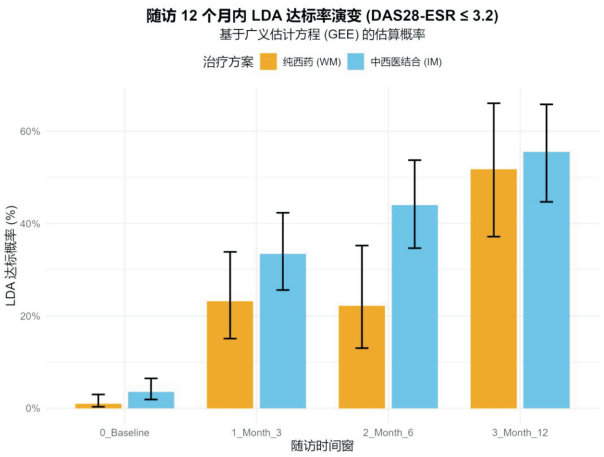


图 2　随访 12 个月内两组 DAS28－ESR 低疾病活动度（LDA）达标率演变

表 5　两组患者随访期间 LDA 达标率及广义估计方程分析　例（%）

随访时间	单纯西药组达标率	中西医结合组达标率	调整后达标优势比 *OR*（95% *CI*）[b]	*P* 值
基线	3（1.1）	11（3.9）		
第 3 个月	21（25.6）	50（36.5）	1.67（0.92，3.02）	0.092
第 6 个月	15（24.6）	55（47.0）	2.75（1.36，5.57）	0.005
第 12 个月	25（51.0）	54（58.1）	1.16（0.58，2.34）	0.673

注：b：优势比（OR）为广义估计方程（GEE）校正基线协变量后，中西医结合组相对于纯西药组的达标优势比。*OR* >1 表示中西医结合组达标概率更高。各时间点百分比基于该时点实际有效样本量计算，非全部 282 例。

2.3　次要结局指标　PSM 后两组基线 ESR、CRP、TJC、SJC、PtGA、PhGA 及 VAS 差异均无统计学意义（*P* >0.05）。LMM 校正协变量后，暴露组 TJC 在第 3 个月［调整后均值差为 −2.12，95% *CI*（−3.71，−0.53），*P* = 0.009］和第 6 个月［−2.07，95% *CI*（−3.84，−0.31），*P* = 0.021］改善更明显；SJC 在第 6 个月改善更明显［−1.84，95% *CI*（−3.52，−0.15），*P* = 0.032］。ESR、CRP、PtGA、PhGA 及 VAS 在第 3、6、12 个月的校正后组间差异均无统计学意义（均 *P* >0.05），见表 6。

2.4　安全性分析　随访期间按临床性质归类统计不良事件，安全性分析以全部匹配患者为分析集（两组各 282 例）。对照组总体不良事件发生率为 30.1%（85/282），暴露组为 33.7%（95/282），组间差异无统计学意义（*P* =0.416），见表 7。

两组肝胆系统异常发生率分别为 13.1% 和

10.6%（P=0.435），血液及淋巴系统异常发生率分别为 16.0% 和 22.0%（P=0.086），肾脏及泌尿系统异常发生率分别为 2.5% 和 3.2%（P=0.800），差异均无统计学意义。

表 6　两组患者次要疗效结局的纵向变化及组间比较　（$\bar{x} \pm s$）

评价指标	随访时间	单纯西药组（n=282）	中西医结合组（n=282）	调整后组间均值差（95% *CI*）[a]	P 值
ESR（v/mm · h^{-1}）	基线	37.77 ± 27.73	42.57 ± 29.33		
	第 3 个月	36.52 ± 28.73	25.68 ± 20.34	−5.50（−16.73，5.73）	0.336
	第 6 个月	25.29 ± 21.94	20.12 ± 19.47	−1.64（−13.88，10.60）	0.792
	第 12 个月	23.60 ± 22.78	25.17 ± 21.58	−1.13（−13.37，11.11）	0.856
CRP（ρ/mg · L^{-1}）	基线	21.63 ± 36.35	20.20 ± 30.94		
	第 3 个月	24.08 ± 27.51	8.69 ± 11.94	−2.17（−14.55，10.21）	0.730
	第 6 个月	15.17 ± 33.30	8.95 ± 16.06	6.89（−6.16，19.94）	0.298
	第 12 个月	11.91 ± 21.94	6.02 ± 7.38	1.27（−10.47，13.00）	0.832
TJC/分	基线	9.86 ± 6.90	9.49 ± 7.03		
	第 3 个月	6.16 ± 6.79	4.27 ± 4.45	−2.12（−3.71，−0.53）	0.009
	第 6 个月	5.42 ± 6.50	3.33 ± 3.70	−2.07（−3.84，−0.31）	0.021
	第 12 个月	3.74 ± 4.59	3.14 ± 4.06	−0.54（−2.49，1.40）	0.583
SJC/分	基线	8.35 ± 7.14	8.06 ± 6.49		
	第 3 个月	4.78 ± 6.28	3.47 ± 4.13	−1.39（−2.91，0.13）	0.074
	第 6 个月	4.74 ± 7.20	2.87 ± 3.81	−1.84（−3.52，−0.15）	0.032
	第 12 个月	3.21 ± 4.71	2.28 ± 3.82	−0.88（−2.73，0.97）	0.349
PtGA/分	基线	48.41 ± 22.99	45.24 ± 21.59		
	第 3 个月	27.20 ± 22.56	26.77 ± 18.44	−2.16（−12.55，8.24）	0.684
	第 6 个月	27.88 ± 22.52	24.67 ± 17.51	−0.79（−12.58，11.00）	0.896
	第 12 个月	21.45 ± 16.83	20.88 ± 15.96	−0.57（−3.25，2.11）	0.676
PhGA/分	基线	48.10 ± 22.67	45.24 ± 21.32		
	第 3 个月	27.04 ± 23.37	26.65 ± 20.39	−3.20（−13.32，6.91）	0.534
	第 6 个月	26.88 ± 21.70	25.60 ± 18.23	0.15（−11.30，11.60）	0.979
	第 12 个月	22.13 ± 15.72	21.50 ± 14.85	−0.63（−3.31，2.05）	0.644
VAS/分	基线	49.08 ± 22.96	45.75 ± 20.57		
	第 3 个月	30.62 ± 21.99	30.12 ± 19.00	0.70（−4.98，6.39）	0.809
	第 6 个月	24.59 ± 21.97	25.94 ± 18.32	3.41（−2.87，9.68）	0.287
	第 12 个月	20.11 ± 17.64	21.21 ± 16.23	1.10（−1.70，3.90）	0.441

注：a：各结局指标采用线性混合效应模型分析随访期（第 3、第 6 和第 12 个月）的组间差异，模型纳入分组、时间、分组 × 时间交互项及预设基线协变量，并校正相应结局指标的基线值。

表 7　两组患者随访期间按系统器官分类的不良事件发生率　例（%）

不良事件类型	单纯西药组（n=282）	中西医结合组（n=282）	P 值
总体不良事件发生率	85（30.1）	95（33.7）	0.416
肝胆系统异常	37（13.1）	30（10.6）	0.435
丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高	27（9.6）	19（6.7）	0.281
天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高	24（8.5）	19（6.7）	0.526
肝功能异常	3（1.1）	8（2.8）	0.222
血液及淋巴系统异常	45（16.0）	62（22.0）	0.086
血红蛋白下降	30（10.6）	39（13.8）	0.304
白细胞减少	22（7.8）	26（9.2）	0.651
白细胞下降	2（0.7）	1（0.4）	1.000
贫血	0（0.0）	2（0.7）	0.499
肾脏及泌尿系统异常	7（2.5）	9（3.2）	0.800
血肌酐升高（>110 μmol · L^{-1}）	6（2.1）	9（3.2）	0.602

注：不良事件依据《国际医学用语词典》（MedDRA）系统器官分类（SOC）原则归总统计，同一患者在同一类别下发生多次或多种不良事件时仅计 1 例。

3　讨论

早期评估和及时启动 DMARDs 有助于减少关节结构损伤，治疗延迟则与较差的长期结局有关[4]。系统评价同样支持 RA 存在治疗窗口[15]。2024 中国 RA 诊疗指南[16]、EULAR 2022 年更新建议[17]和国际达标治疗原则[18]均将缓解或 LDA 作为治疗目标，并要求根据疾病活动度调整方案。本研究据此选取 DAS28 - ESR、LDA 达标率和关节体征作为主要观察指标。

本研究通过回顾性队列分析发现，中西医结合治疗组在第 3、6 个月的 DAS28 - ESR 较低，TJC 在第 3、6 个月改善较多，SJC 改善见于第 6 个月；该组第 6 个月 LDA 达标率也较高。第 12 个月 DAS28 - ESR 和 LDA 达标率均未见组间差异，分组 × 时间交互项也无统计学意义。两组总体不良事件发生率的差异无统计学意义。

真实世界证据有助于了解治疗方案在日常诊疗中的实际表现[19]。本研究以 PSM 减小已测量基线变量造成的混杂[12]，并用 LMM 和 GEE 分析重复测量资料[13-14]；结果的报告和解释参照 STROBE 观察性研究报告规范[20]。既往随机试验显示，雷公藤制剂单用或与甲氨蝶呤联合可改善 RA 疾病活动度[21-22]；部分中药可能具有抗炎和抗氧化作用[23]。中医药辨证治疗在 RA 长期管理中的作用也有相关讨论[24-25]。本研究的暴露组同时包括多种汤剂和中成药，未按证型、方药、剂量、疗程或依从性分层，也未将用药情况作为时变暴露因素处理。观察性研究还难以完全排除指征混杂，本研究结果只能解释为相关性。后续研究应预先规定暴露窗口和主要混杂因素，完整报告失访和缺失数据，并按证候及具体治疗方案进行分层验证。

综上所述，中西医结合治疗与第 3、6 个月较低的疾病活动度以及部分关节体征改善相关；两组总体不良事件发生率相近。鉴于本研究为回顾性研究，且随访数据存在缺失，结果尚需前瞻性研究进一步验证。

参考文献：

[1]姜泉，巩勋，焦娟，等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南（2025 年）[J]. 中医杂志，2025，66(17)：1842 - 1856.

[2]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.

[3]Li R，Sun J，Ren L M，et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China：a large - scale cross - sectional survey in Beijing[J]. Rheumatology，2012，51(4)：721 - 729.

[4]Linden M P M，Lecessie S，Raza K，et al. Long - term impact of delay in assessment of patients with early arthritis[J]. Arthritis Rheum，2010，62(12)：3537 - 3546.

[5]Ebrahimian S，Salami A，Malekmahdavi A，et al. Can treating rheumatoid arthritis with disease - modifying anti - rheumatic drugs at the window of opportunity with tight control strategy lead to long - term remission and medications free remission in real - world clinical practice? A cohort study [J]. Clin Rheumatol，2021，40(11)：4485 - 4491.

[6]Schiff M H，Whelton A. Renal toxicity associated with disease - modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum，2000，30(3)：196 - 208.

[7]Ruderman E M. Overview of safety of non - biologic and biologic DMARDs[J]. Rheumatology，2012，51(Suppl 6)：vi37 - vi43.

[8]申钲瑶，李晶涛，杨煜辰，等. 2506 例类风湿关节炎不同病程患者中医证型分布特点及中医药疗效评价：一项真实世界回顾性研究[J]. 中医杂志，2025，66(23)：2453 - 2459.

[9]韩曼，姜泉，曾小峰，等. 基于“体脏合痹”理论探讨风湿免疫病中西医结合诊疗思维框架的构建[J]. 中医杂志，2025，66(21)：2210 - 2215.

[10]Gong X，Liu W X，Li D，et al. China rheumatoid arthritis registry of patients with Chinese medicine (CERTAIN)：Rationale，design，and baseline characteristics of the first 11，764 enrollees[J]. Phytomedicine，2022，104：154236.

[11]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.

[12]Austin P C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies [J]. Multivar Behav Res，2011，46(3)：399 - 424.

[13]Laird N M，Ware J H. Random - effects models for longitudinal data[J]. Biometrics，1982，38(4)：963.

[14]Liang K Y，Zeger S L. Longitudinal data analysis using generalized linear models[J]. Biometrika，1986，73(1)：13 - 22.

[15]Nies J A B，Krabben A，Schoones J W，et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature re-

view[J]. Ann Rheum Dis,2014,73(5):861 – 870.
[16]国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2024,63(11):1059 – 1077.
[17]Smolen J S, Landewé R B M, Bergstra S A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease – modifying antirheumatic drugs:2022 update[J]. Ann Rheum Dis,2023,82(1):3 – 18.
[18]Smolen J S, Breedveld F C, Burmester G R, et al. Treating rheumatoid arthritis to target:2014 update of the recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis,2016,75(1):3 – 15.
[19]Sherman R E, Anderson S A, Dalpan G J, et al. Real – world evidence:what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med,2016,375(23):2293 – 2297.
[20]Vonelm E, Altman D G, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement:guidelines for reporting observational studies[J]. Lancet,2007,370(9596):1453 – 1457.
[21]Goldbach – mansky R, Wilson M, Fleischmann R, et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis:a randomized trial[J]. Ann Intern Med,2009,151(4):229 – 240.
[22]Lv Q W, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA):a randomised, controlled clinical trial[J]. Ann Rheum Dis,2015,74(6):1078 – 1086.
[23]Wang X Y, Kong Y Q, Li Z G. Advantages of Chinese herbal medicine in treating rheumatoid arthritis:a focus on its anti – inflammatory and anti – oxidative effects[J]. Front Med,2024,11:1371461.
[24]邱亦江,王磊,何晓瑾. 关于发挥中医治疗类风湿关节炎优势的思考[J]. 江苏中医药,2016,48(12):76 – 77.
[25]姜泉,王海隆,巩勋,等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2018,59(20):1794 – 1800.

收稿日期:2026 – 05 – 26
编辑:秦小川

(上接第 2046 页)

[20]Zhang X, Zhang D Y, Jia H J, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. Nat Med,2015,21(8):895 – 905.
[21]蒋志明,刘磊,张辽,等. 基于肠道菌群探讨隔物灸治疗类风湿关节炎及相关不良情绪的疗效机制[J]. 针刺研究,2026,51(7):896 – 906.
[22]Wang C C. Role of Tai Chi in the treatment of rheumatologic diseases[J]. Curr Rheumatol Rep,2012,14(6):598 – 603.
[23]徐惠,姜泉,夏聪敏,等. “体脏合痹”理论视角下系统性红斑狼疮继发妇产科疾病的病机及诊疗思路[J]. 中医杂志,2025,66(23):2438 – 2442.
[24]Sammaritano L R, Askanase A, Bermas B L, et al. 2025 American college of rheumatology (ACR) guideline for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol,2026,78(7):1361 – 1386.
[25]Nguyen Y, Nocturne G, Henry J, et al. Identification of distinct subgroups of Sjögren′s disease by cluster analysis based on clinical and biological manifestations:data from the cross – sectional Paris – Saclay and the prospective ASSESS cohorts[J]. Lancet Rheumatol,2024,6(4):e216 – e225.
[26]刘文靖,周新尧,姜泉. 干燥综合征分层诊治研究现状与思考[J]. 中医杂志,2025,66(3):244 – 250.
[27]周新尧,韩曼,肖红,等. 病证结合、分期论治类风湿关节炎[J]. 北京中医药,2019,38(10):1020 – 1023.
[28]王柳青,李海剑,张红,等. 不同剂量糖皮质激素联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗早期类风湿关节炎的疗效比较[J]. 淮海医药,2022,40(5):503 – 506.
[29]王寒,胡兵,魏东,等. 乌头汤合防己黄芪汤结合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎急性期的疗效分析[J/OL]. 中华中医药学刊,1 – 7[2025 – 11 – 27]. http://link.cnki.net – s.dres.hactcm.edu.cn/urlid/21.1546.R.20251127.1447.012.
[30]姜瑞,周晶,瞿琪,等. 东亚人群类风湿关节炎与骨质疏松症孟德尔随机化研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2025,31(11):1610 – 1615,1628.

收稿日期:2026 – 04 – 22
编辑:孙铮