基于真实世界分析 JAKi 与 TNFi 治疗类风湿关节炎的疗效、安全性及其对中医证候的影响*

鲁步青，姜泉✉，周新尧✉，马丽，刘文靖，彭秋伟，常甜，王宁怡，杨可非，张威风

中国中医科学院广安门医院，北京 100053

摘要：目的：基于中国中医风湿病注册研究信息平台（CERTAIN）数据，对比分析 Janus 激酶抑制剂（Janus kinase inhibitors，JAKi）与肿瘤坏死因子抑制剂（tumor necrosis factor inhibitors，TNFi）治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的临床疗效及安全性，并探讨中医证候对血脂代谢的影响，为 RA 患者个体化用药提供循证依据。方法：采用多中心真实世界回顾性研究，纳入 2019 年 10 月至 2025 年 5 月于中国中医风湿病注册研究信息平台（CERTAIN）注册的 1 156 例 RA 患者，分为 JAKi 组（633 例）与 TNFi 组（523 例）。比较两组治疗前后红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C - reactive protein，CRP）、基于 ESR 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）等临床指标、血脂代谢水平及安全性事件，并结合中医证候进行分层分析，评价两类药物的临床疗效及安全性特征。结果：（1）疗效评估：治疗后，两组患者 ESR、CRP、DAS28 - ESR 等指标均显著改善（$P<0.05$）。（2）血脂代谢影响因素分析：多因素线性回归分析结果显示，在校正基线差异后，与 TNFi 相比，使用 JAKi 与总胆固醇水平升高（$\beta=0.177$，$P<0.001$）、高密度脂蛋白胆固醇水平升高（$\beta=0.022$，$P=0.042$）独立相关，而与低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平变化的关联无统计学意义。（3）安全性：JAKi 组总体不良事件发生率低于 TNFi 组（16.59% *vs* 22.75%，$P=0.003$）；JAKi 组感染事件发生率亦低于 TNFi 组（0% *vs* 0.96%，$P=0.016$）。（4）证候影响：在痰瘀痹阻证患者中，TNFi 组血脂异常比例高于 JAKi 组（32.14% *vs* 6.67%，$P=0.038$）；交互作用分析结果显示，药物类别与中医证候之间的交互作用差异有统计学意义（$P=0.024$），提示中医证候可能对不同药物与血脂代谢之间的关联具有修饰作用。结论：在真实世界临床实践中，JAKi 与 TNFi 治疗 RA 均可改善疾病活动相关指标，两者疗效差异无统计学意义。JAKi 组总体不良事件及感染事件发生率低于 TNFi 组，但应用过程中仍应关注血脂变化及肝肾功能相关安全性指标。中医证候可能对不同靶向药物与血脂代谢之间的关联具有修饰作用，其中痰瘀痹阻证患者对两种药物表现出明显差异，提示治疗 RA 可结合中医证候特征进行个体化药物选择和管理。

关键词：类风湿关节炎；肿瘤坏死因子抑制剂；Janus 激酶抑制剂；中医证候；真实世界研究
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.10.315
中图分类号：R259.932　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2026)10 - 2066 - 08

Efficacy，Safety and Impact on TCM Syndromes of JAK Inhibitors *vs* TNF Inhibitors in Treating Rheumatoid Arthritis Based on Real - World Data

LU Buqing，JIANG Quan，ZHOU Xinyao，MA Li，LIU Wenjing，PENG Qiuwei，
CHANG Tian，WANG Ningyi，YANG Kefei，ZHANG Weifeng

Guang′anmen Hospital，China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing China 100053

Abstract：Objective：Using data from CERTAIN，this study aimed to compare the clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors

* **基金项目**：中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目研究专项资助项目（HLCMHPP2023087）
作者简介：鲁步青（2002 - ），女，陕西宝鸡人，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
周新尧，医学博士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：中医药治疗风湿免疫病的基础与临床研究。E - mail：xyz_1102@126.com

(JAKi) versus tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) in treating rheumatoid arthritis (RA), and to explore the impact of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes on lipid metabolism to provide evidence for personalized medication in RA patients. Methods: A prospective, multicenter, real - world cohort study was conducted, including 1,156 RA patients registered on CERTAIN between October 2019 and May 2025, divided into a JAKi group (633 patients) and a TNFi group (523 patients). Clinical indicators such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C - reactive protein (CRP), and the 28 - joint disease activity score based on ESR (DAS28 - ESR), as well as lipid metabolism levels and safety events, were compared before and after treatment. Additionally, stratified analysis was conducted based on TCM syndromes to evaluate the clinical efficacy and safety profiles of the two drug classes. Results: (1) Efficacy evaluation: After treatment, both groups showed significant improvements in ESR, CRP, DAS28 - ESR, and other indicators ($P<0.05$). (2) Factors affecting lipid metabolism: Multivariate linear regression analysis showed that after adjusting for baseline differences, compared with TNFi, using JAKi was independently associated with increased total cholesterol levels ($\beta=0.177$, $P<0.001$) and increased HDL cholesterol levels ($\beta=0.022$, $P=0.042$), while the changes in LDL cholesterol and triglyceride levels were not statistically significant. (3) Safety: The overall adverse event rate in the JAKi group was lower than in the TNFi group (16.59% *vs* 22.75%, $P=0.003$); the infection rate in the JAKi group was also lower than in the TNFi group (0% *vs* 0.96%, $P=0.016$). (4) Effect of TCM syndromes: Among patients with Phlegm - stasis obstruction syndrome, the proportion of lipid abnormalities in the TNFi group was higher than in the JAKi group (32.14% *vs* 6.67%, $P=0.038$); interaction analysis showed a statistically significant interaction between drug type and TCM syndrome ($P=0.024$), suggesting that TCM syndromes may modify the relationship between different drugs and lipid metabolism. Conclusion: In real - world clinical practice, both JAKi and TNFi treatments can improve disease activity indicators in RA, with no significant difference in efficacy. The overall adverse events and infection rates were lower in the JAKi group than in the TNFi group, but monitoring of lipid changes and liver and kidney function safety indicators remains necessary. TCM syndromes may modify the relationship between different targeted drugs and lipid metabolism, and patients with phlegm - stasis obstruction syndrome showed obvious differences between the two drugs, suggesting that RA treatment can combine TCM syndrome characteristics for individualized drug selection and management.

Key words: rheumatoid arthritis; tumor necrosis factor inhibitor; Janus kinase inhibitor; TCM syndrome; read world research

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症、关节进行性破坏为病理特征的自身免疫性疾病[1]。RA 全球患病率为 0.24% ~ 1.00%[2],我国患病率为 0.28% ~ 0.40%[3],好发于 45 ~ 54 岁女性,男女患病比例约为 1∶4[4]。RA 因其长病程和高致残率,严重影响患者工作能力和生活质量[5]。随着精准靶向治疗时代的到来,以肿瘤坏死因子抑制剂(tumor necrosis factor inhibitors, TNFi)为代表的生物制剂与 Janus 激酶抑制剂(Janus kinase inhibitors, JAKi)等小分子靶向药的应用,显著提高了患者的临床缓解率[6-8]。

JAKi 通过阻断 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路,抑制异常炎症级联反应,控制疾病进展[9]。JAK/STAT 信号通路广泛参与调控免疫、肿瘤发生、生长发育、炎症反应、干细胞维持、神经元功能及脂质代谢等生理过程[10]。因此,JAKi 在抗炎的同时,可能对血脂代谢、感染风险等产生潜在影响。相关研究对 JAKi 的心血管及血栓风险进行了探讨,但研究结果仍存在争议[11-13]。另外,RA 患者本身由于慢性炎症驱动,普遍伴随脂质代谢紊乱,JAKi 的应用可能进一步加剧血脂谱的变动。而目前关于 JAKi 的安全性评价多聚焦于北美人群,缺少中国 RA 患者的大样本临床研究。

中医认为,RA 属于中医“痹证”范畴,病情迁延可由关节累及脏腑,形成“体脏合痹”[14]。现代研究表明,中医之“痰瘀”与西医脂质代谢紊乱在生物学基础上具有高度相关性,是血脂异常的核心中医证候[15]。

因此,本研究基于中国中医风湿病注册研究信息平台(CERTAIN)数据,对比评价 JAKi 与 TNFi 治疗 RA 的临床疗效及安全性,并探讨中医证候对 RA 患者血脂代谢的影响,旨在为 RA 患者的个体化精准用药提供循证依据。

1　资料与方法

1.1　临床设计　本研究依托 CERTAIN,采用多中心真实世界回顾性研究(RWS)设计。研究遵循全样本设计原则,对接受 JAKi 或 TNFi 治疗的 RA 患者进行随访与数据挖掘。

1.2　数据来源、收集与标准化

1.2.1　数据来源　CERTAIN 数据库已在国际临床试验注册中心(ClinicalTrials. gov)完成注册(注册

号:NCT05219214)。研究方案获中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(编号:2019 - 073 - KY - 01),所有受试者均签署知情同意书。本研究纳入 2019 年 10 月至 2025 年 5 月期间全国 100 余家医院(包括中国中医科学院广安门医院、云南省中医医院、安徽中医药大学第一附属医院、广东省中医院、天津中医药大学第一附属医院、北京中医药大学东直门医院、北京中医医院、河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院、江苏省中医院、中日友好医院、深圳市中医院、上海中医药大学附属龙华医院、北京大学人民医院等)符合纳入与排除标准的 RA 患者。

1.2.2　数据收集与标准化　数据由调查员(风湿科医师或研究生)按照标准面对面的结构式访问并完成数据录入,调查员皆经过严格培训,涉及被调查者症状、加重诱因或主观感受时,可由患者自填,采取 2 种方法结合的方式,以保证调查结果客观、可信。建立 RA 中医数据中心(CRDC - TCM)进行数据录入管理,对录入数据的有关数值进行设置,自动剔除不合理数据,同时在数据录入后进行再次校对,提高整体数据质量。

1.3　一般资料　本研究共纳入 1 156 例 RA 患者,其中 JAKi 组 633 例,TNFi 组 523 例。两组患者基线资料(性别、年龄、病程)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;但在红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)及疾病活动度评估方面,TNFi 组基线水平显著高于 JAKi 组($P < 0.05$),提示 TNFi 组纳入患者的疾病活动度相对较重(表 1)。

表 1　两组 RA 患者基线资料比较　[$\bar{x} \pm s / M(Q_{25}, Q_{75})$]

指标	JAKi 组(n = 633)	TNFi 组(n = 523)	Z/χ^2 值	P 值
性别/例(%)				
女	553(87.4)	457(87.4)		
男	80(12.6)	66(12.6)		
身高(h/m)	1.61 ± 0.06	1.61 ± 0.06		0.213
体质量(m/kg)	58.48 ± 9.57	58.23 ± 9.68		0.423
身体质量指数/kg · m^{-2}	22.64 ± 3.20	22.48 ± 3.23		0.111
年龄/岁	57.00(49.00,64.00)	58.00(49.00,66.00)	-0.400	0.689
病程/年	9.58(5.88,15.67)	9.33(5.83,14.60)	0.451	0.652
实验室检查				
TC(c/mmol · L^{-1})	4.78(4.38,5.08)	4.64(4.15,5.07)	2.637	0.008*
H - DLC(c/mmol · L^{-1})	1.40(1.27,1.52)	1.35(1.15,1.47)	4.621	<0.001*
L - DLC(c/mmol · L^{-1})	2.80(2.21,3.46)	2.83(2.25,3.51)	0.478	0.633
TG(c/mmol · L^{-1})	1.98(1.18,2.01)	1.80(1.12,2.01)	2.147	0.032*
ESR(v/mm · h^{-1})	38.00(20.00,62.23)	45.00(24.50,67.95)	-3.343	0.001*
CRP(ρ/mg · L^{-1})	10.86(2.67,32.60)	13.00(3.08,29.42)	-0.357	0.721
疾病活动度指标				
DAS28 - ESR 评分/分	4.58(3.98,5.80)	5.30(4.33,6.62)	-6.330	<0.001*
VAS/分	39.40(26.00,60.00)	50.0(36.61,70.00)	-6.915	<0.001*
EGA/分	37.00(20.00,50.00)	36.66(20.00,50.00)	0.567	0.571
PGA/分	40.00(24.00,50.00)	40.00(30.00,50.00)	-1.426	0.152
SJC/个	1.00(0.00,8.00)	3.00(0.00,12.00)	-6.124	<0.001*
TJC/个	3.00(0.00,12.00)	8.00(1.00,18.00)	-7.602	<0.001*
合并用药情况/例(%)				
糖皮质激素	183(28.9)	151(28.8)	0.001	0.974
csDMARDs	431(68.1)	356(68.0)	0.001	0.985
甲氨蝶呤	215(33.9)	175(33.4)	0.023	0.878
雷公藤多苷片/昆仙胶囊	102(16.1)	85(16.2)	0.003	0.956
其他 csDMARDs	114(18.1)	96(18.4)		
中医药治疗	258(40.7)	212(40.5)	0.005	0.942

注:CRP:C - 反应蛋白(C - reactive protein);DAS28 - ESR: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);VAS:视觉模拟量表(visual analogue scale)评分;TJC:关节疼痛数(tender joint count);SJC:关节肿胀数(swollen joint count);PGA:患者疾病评估分数(patient global assessment);EGA:医生疾病评估分数(evaluator global assessment);csDMARDs:传统合成改善病情抗风湿药。由于部分患者接受了联合用药治疗(如甲氨蝶呤联合雷公藤),故各百分比之和可能超过 100%。其他 csDMARDs 包括来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹等。

1.4　病例纳入与排除标准

1.4.1　纳入标准　(1)符合 RA 西医诊断标准者:参考 2010 年美国风湿病学会欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)发布的 RA 分类标准;(2)年龄≥18 岁;(3)临床资料录入完整且随访≥2 次;(4)患者知情同意。

1.4.2　排除标准　(1)有且仅有 1 次就诊记录,失访或拒绝随访者;(2)数据不完整者;(3)合并严重心脑血管、肝肾疾病、恶性肿瘤、精神障碍者;(4)合并干燥综合征、系统性红斑狼疮等其他风湿免疫病者。

1.5　暴露因素

1.5.1　JAKi 组　巴瑞替尼,每次 2 mg,每日 1 次,口服;枸橼酸托法替布片,每次 5 mg,每日 2 次,口服给药。

1.5.2　TNFi 组　依那西普:每次 50 mg,每周 1 次,皮下注射;注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白:每次 50 mg,每周 1 次,皮下注射;英夫利昔单抗:首次给药剂量为 3 mg·kg^{-1},静脉输注;首次给药后第 2、6 周及以后每 8 周输注 1 次相同剂量;阿达木单抗:每次 40 mg,每 2 周 1 次,皮下注射;戈利木单抗:给药剂量为每次 50 mg,每 4 周 1 次,皮下注射。

1.6　结局指标

1.6.1　主要结局指标　总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。

1.6.2　次要结局指标　ESR、CRP、DAS28-ESR、VAS 评分、TJC、SJC、PGA、EGA、中医证型、安全性评价指标(血常规、肝肾功能、不良反应)。

1.7　统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料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,组内比较采用 *Wilcoxon* 符号秩检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 确切概率法。采用双侧检验,对基线有差异的指标进行分层分析以减少偏倚。以治疗后的血脂数值(TC、HDL-C、LDL-C、TG)作为因变量,治疗组别作为核心自变量,并校正基线血脂、年龄、性别、病程及基线疾病活动度(DAS28-ESR)等混杂因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者治疗前后主要结局指标比较　治疗前,JAKi 组与 TNFi 组 TC($P=0.008$)、HDL-C($P<0.001$)及 TG($P=0.032$)水平差异有统计学意义,提示两组患者入组时的代谢基线存在不平衡性。治疗后,两组 TC($P=0.000$)、HDL-C($P=0.000$)差异有统计学意义,且 JAKi 组上述两项指标的绝对水平显著高于 TNFi 组,这与 JAK 抑制剂类药物已知的代谢特性相符,但两组 TG 比较,差异无统计学意义($P=0.322$),见表 2。

表 2　两组患者治疗前后主要结局指标(血脂水平)比较　($\bar{x}\pm s$,mol·L^{-1})

组别	n	TC		HDL-C		LDL-C		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
JAKi 组	633	4.78(4.38,5.08)	4.97(4.57,5.17)	1.40(1.27,1.52)	1.46(1.28,1.55)	2.80(2.21,3.46)	2.95(2.37,3.39)	1.98(1.18,2.01)	1.29(1.03,1.38)
TNFi 组	523	4.64(4.15,5.07)	4.87(4.15,5.13)	1.35(1.15,1.47)	1.39(1.16,1.54)	2.83(2.25,3.51)	2.82(2.30,3.31)	1.80(1.12,2.01)	1.26(0.96,1.42)
Z/χ^2 值		2.637	3.891	4.621	3.891	0.478	1.627	2.147	0.990
P 值		0.008	<0.000	<0.000	<0.000	0.633	0.104	0.032	0.322

2.2　两组患者治疗前后次要结局指标比较　治疗前,JAKi 组与 TNFi 组的 ESR($P=0.001$)、DAS28-ESR($P<0.000$)、VAS($P<0.000$)、SJC($P<0.000$)及 TJC($P<0.000$)等评价疾病活动度及关节症状的指标方面差异有统计学意义,提示两组患者在入组时的病理状态不平衡。其中 TNFi 组的患者在治疗前表现出更高的关节炎症负荷,这反映了真实世界临床实践中医师倾向于将生物制剂用于重症患者的"引导偏倚"。

治疗后,上述临床指标明显改善。两组患者治疗后各核心评价指标差异无统计学意义:ESR($P=0.219$)、CRP($P=0.345$)、SJC($P=0.180$)、EGA($P=0.942$)及 PGA($P=0.216$)。这表明,在校正基线病情差异后,JAKi 仍表现出不逊于 TNFi 的炎症抑制效果,充分验证两种方案均能显著缓解临床症状,见表 3。

表 3　两组患者治疗前后次要结局指标比较

组别	n	ESR(v/mm·h^{-1})		CRP(ρ/mg·L^{-1})		DAS28－ESR/分		VAS 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
JAKi 组	633	38.00(20.00,62.23)	28.00(16.00,47.00)	10.86(2.67,32.60)	4.13(1.40,14.40)	4.58(3.98,5.80)	4.30(3.23,5.70)	39.40(26.00,60.00)	34.37(20.00,55.27)
TNFi 组	523	45.00(24.50,67.95)	30.00(15.00,54.00)	13.00(3.08,29.42)	5.12(1.11,17.09)	5.30(4.33,6.62)	5.00(3.45,6.46)	50.00(36.61,70.00)	46.43(21.00,60.00)
Z/χ^2 值		－3.343	1.229	－0.357	0.944	－6.330	4.892	－6.915	4.892
P 值		0.001*	0.219	0.721	0.345	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000

组别	n	EGA/分		PGA/分		SJC/个		TJC/个	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
JAKi 组	633	37.00(20.00,50.00)	24.06(20.00,34.00)	40.00(24.00,50.00)	30.00(20.00,40.00)	1.00(0.00,8.00)	0.00(0.00,2.00)	3.00(0.00－12.00)	0.00(0.00,2.00)
TNFi 组	523	36.66(20.00,50.00)	24.65(20.00,34.50)	40.00(30.00,50.00)	30.00(20.00,40.00)	3.00(0.00,12.00)	0.00(0.00,1.00)	8.00(1.00－18.00)	0.00(0.00,2.00)
Z/χ^2 值		0.567	0.072	－1.426	1.238	－6.124	1.342	－7.602	2.389
P 值		0.571	0.942	0.152	0.216	<0.000	0.180	0.000	0.017

2.3　证候分布特征　JAKi 组与 TNFi 组的血脂异常发生率分别为 14.38% 和 15.49%，差异无统计学意义（$\chi^2=0.199$，$P=0.722$）。进一步按基线中医证候进行亚组分层分析发现，在寒湿痹阻证、气血两虚证、气阴两虚证、湿热痹阻证、瘀血阻络证、肝肾不足证以及风湿痹阻证中，两组间血脂异常发生率差异均无统计学意义（$P>0.05$）。在痰瘀痹阻证亚组中，TNFi 组血脂异常发生率为（9/28，32.14%），显著高于 JAKi 组的（2/30，6.67%），差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 4　两组患者不同基线中医证候下血脂异常发生率的比较　（%）

基线中医证候	JAKi 组	TNFi 组	χ^2 值	P 值
总体	91/633(14.38)	81/523(15.49)	0.199	0.722
寒湿痹阻证	23/148(15.54)	20/124(16.13)	0.018	1.000
气血两虚证	2/16(12.50)	2/15(13.33)	－	1.000
气阴两虚证	2/21(9.52)	1/4(25.00)	－	0.422
湿热痹阻证	31/157(19.75)	14/107(13.08)	1.554	0.213
痰瘀痹阻证	2/30(6.67)	9/28(32.14)	4.571	0.038*
瘀血阻络证	2/11(18.18)	3/11(27.27)	－	1.000
肝肾不足证	8/59(13.56)	6/39(15.38)	0.061	1.000
风湿痹阻证	19/138(13.77)	22/161(13.66)	0.001	1.000

注：－：未报告 χ^2 值；与 JAKi 组比较，*$P<0.05$。

2.4　多因素回归　为排除基线血脂水平、人口学特征及疾病活动度等混杂因素的影响，本研究采用多因素线性回归模型，对治疗后各项血脂指标的独立影响因素进行分析（表 5）。回归模型显示，在充分校正基线水平、年龄、性别、病程及 DAS28－ESR 后，治疗组别仍是治疗后 TC 水平（$P<0.001$）和 HDL－C 水平（$P=0.042$）的独立影响因素。这证实了 JAKi 组 TC 和 HDL－C 的升高是药物本身的独立生物学效应，而对 LDL－C 和 TG 的影响差异无统计学意义（$P>0.05$）。以 TC 为例的详细回归模型分析显示（表 6），除治疗组别外，基线 TC 水平（$\beta=0.793$，$P<0.001$）和年龄（$\beta=0.006$，$P<0.001$）也是治疗后 TC 水平的独立影响因素；而性别、病程及疾病活动度对治疗后 TC 的影响差异无统计学意义（$P>0.05$）。此外，由于两组在基线背景用药（糖皮质激素及 csDMARDs 使用比例）方面已达成高度均衡（$P>0.05$），故模型未重复将其纳入校正，以维持模型的简洁性与稳健性。

此外，交互作用分析显示，“痰瘀痹阻证”与治疗组别在 TC 代谢上存在显著交互效应（$\beta=-0.115$，$P=0.024$）（表 7）。通过森林图（图 1）可见，在“痰瘀痹阻证”亚组中，药物效应方向与全样本存在差异，进一步证实了中医证候与药物代谢调节的关联。

表 5　治疗后各血脂指标影响因素的多因素回归分析汇总表

结局指标	β	SE	t 值	P 值	95% CI
TC	0.177	0.034	5.241	<0.001	(0.111,0.243)
HDL－C	0.022	0.011	2.037	0.042	(0.001,0.044)
LDL－C	－0.027	0.056	－0.482	0.630	(－0.137,0.083)
TG	－0.013	0.034	－0.377	0.706	(－0.080,0.054)

注：本研究采用多重插补法处理缺失值（有效样本量＝1 156），模型校正了基线血脂、年龄、性别、病程及 DAS28－ESR 评分。

表 6　TC 影响因素的详细回归模型参数表

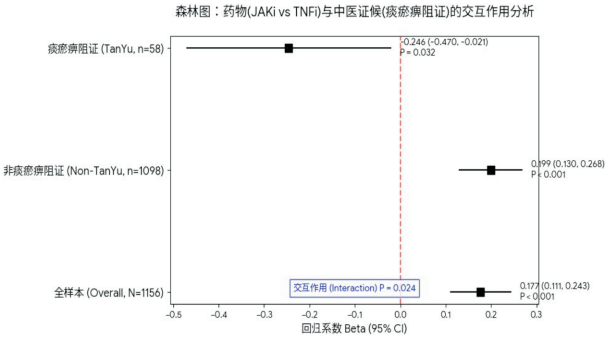
自变量	β	*SE*	*t* 值	*P* 值	95% *CI*
截距项	0.622	0.129	4.832	<0.001	(0.369,0.874)
JAKi *vs* TNFi	0.177	0.034	5.241	<0.001	(0.111,0.243)
基线 TC 水平	0.793	0.020	39.995	<0.001	(0.754,0.832)
年龄	0.006	0.001	3.940	<0.001	(0.003,0.009)
性别(男 *vs* 女)	−0.012	0.050	−0.244	0.807	(−0.111,0.086)
病程	0.000	0.002	0.162	0.871	(−0.004,0.005)
疾病活动度(DAS28 − ESR)	−0.001	0.012	−0.064	0.949	(−0.024,0.022)

注:本研究采用多重插补法处理缺失值(有效样本量 n = 1 156),模型校正了基线血脂、年龄、性别、病程及 DAS28 − ESR 评分。

表 7　交互作用回归分析

自变量	β	*SE*	*P* 值
治疗组别	0.162	0.035	<0.001
痰瘀 *vs* 非痰瘀	0.084	0.042	0.045
治疗组别 × 中医证候	−0.115	0.051	0.024

2.5　安全性分析　在安全性方面,两组患者在心脏相关监测指标(包括心电图异常、超声心动异常及心脏病变事件)的发生率差异均无统计学意义(P > 0.05),提示 JAKi 在心血管系统的短期安全性与 TNFi 具有可比性。然而,在总体不良事件发生率上,JAKi 组显著低于 TNFi 组(105 例 *vs* 119 例,P = 0.003),显示出一定的安全性优势。两组肝肾功能损伤的发生率比较,差异有统计学意义(P = 0.046),JAKi 组的发生率相对较低。此外,在感染风险方面,JAKi 组未见感染病例报告,而 TNFi 组有 5 例感染事件(P = 0.016),提示在该研究队列中,TNFi 可能伴随较高的感染风险。血液系统、皮肤及黏膜、消化系统等其他不良事件差异无统计学意义(均 P > 0.05)。上述结果表明,JAKi 类药物在本次观察期间展现出良好的安全性,尤其是对肝肾功能影响及感染风险的监控表现优于 TNFi 组,见表 8。



注:黑色方块代表回归系数;横线代表 95% *CI*;垂直红色虚线为无效线。统计模型说明:模型采用多因素线性回归,以治疗后 TC 为因变量,治疗组别为核心自变量,并校正了基线 TC 水平、年龄、性别、病程及基线疾病活动度(DAS28 − ESR)。

图 1　治疗药物(JAKi *vs* TNFi)与中医证候(痰瘀痹阻证)对总胆固醇(TC)影响的交互作用森林图

表 8　安全性分析　例(%)

组别	*n*	心电图异常	超声心动图异常	心脏病变事件	总体不良事件	肝肾损伤	血液系统异常	皮肤及黏膜异常	消化系统异常	感染
JAKi 组	633	42(6.64)	30(4.74)	5(0.79)	105(16.59)	61(9.64)	28(4.42)	13(2.05)	7(1.11)	0(0.00)
TNFi 组	523	32(6.12)	26(4.97)	3(0.57)	119(22.75)	72(13.77)	32(6.12)	9(1.72)	5(0.96)	5(0.96)
Z/χ^2 值		0.128	0.033	–	8.827	3.981	1.672	0.170	0.063	–
P 值		0.720	0.858	0.630	0.003	0.046	0.252	0.551	0.785	0.016

3　讨论

RA 是一种高致残性的慢性自身免疫性疾病。目前,其治疗策略已由传统合成 DMARDs(csDMARDs)跨入精准靶向时代。以 TNFi 为代表的生物制剂和以 JAKi 为代表的小分子靶向药,通过精准干预免疫通路,显著提高了临床缓解率。尽管已有研究证实,JAKi 与 TNFi 疗效相当[16],但其对 JAK/STAT 信号通路的广泛抑制是否会通过干扰脂质代谢而增加心血管风险,仍是临床关注的焦点。

本研究发现,在真实世界决策中,医师倾向于为基线炎症负荷更高(ESR、DAS28 − ESR、关节肿痛数更高)的患者选择 TNFi。这一现象与 Finckh 等[17]观察到的“引导偏倚”一致,即在真实世界实践中,医师往往将其用于重症患者。另外,通过多因素回归模型校正混杂因素之后,发现 JAKi 与 TNFi 的炎症抑制效能相当,这验证了部分学者的研究结论[18-19]。回归分析发现,JAKi 是 TC 和 HDL − C 升

高的独立影响因素。这一发现印证了 Charles 等[20]提出的“脂质悖论”理论：RA 患者基线较低的胆固醇水平源于炎症驱动的胆固醇酯分解代谢加速；而通过 JAKi 治疗抑制炎症后，异常的分解代谢得到有效抑制，从而调节血脂水平。

交互作用分析显示，在痰瘀痹阻证亚组中，TNFi 治疗与更高的血脂异常风险相关。究其原因，中医认为，“痰瘀”既是病理产物，亦是进一步加重代谢紊乱的关键致病因素[21]。痰瘀痹阻证患者往往存在更为显著的内环境紊乱，其体内由 TNF－α 介导的炎症性血脂抑制效应（即“脂质悖论”的前置状态）对药物干预更为敏感。TNFi 通过对 TNF－α 通路的强效阻断，逆转了这种抑制状态，诱发了明显的“脂质悖论”逆转效应，促使血脂水平在短期内出现补偿性反弹。然而，痰瘀痹阻证患者由于其脂质代谢代偿能力不足，难以平稳急剧的代谢波动，进而表现出更高的血脂异常发生风险。这一结果为中医“态靶结合”理念在靶向治疗时代的深度应用提供了客观临床证据。“痰瘀”证候构成了患者的整体代谢之“态”，而 JAKi 与 TNFi 则是干预炎症通路的精准之“靶”。在“痰瘀”之态下，不同靶点药物的代谢安全性存在显著差异，提示临床应在“以态定靶、态靶合治”的原则下，根据患者的中医证型动态优化靶向药物的选择[22]。

安全性是类风湿关节炎长期管理的基石。研究提示，JAKi 的临床应用需结合患者心血管及血栓栓塞风险进行个体化评估，不同研究对 JAKi 与 TNFi 相关主要不良心血管事件及静脉血栓栓塞风险的比较结果尚不完全一致[23－25]。本研究结果显示，JAKi 组总体不良事件发生率显著低于 TNFi 组（16.59% *vs* 22.75%，$P=0.003$）。另外，本研究观察期间 JAKi 组感染发生率为 0%，低于 TNFi 组的 0.96%，较低的感染发生率可能与相对较短的随访周期有关。此外，JAKi 组肝肾损伤发生率亦显著低于 TNFi 组（$P=0.046$）。

本研究采用多中心、前瞻性真实世界队列设计，最大限度还原了 RA 临床诊疗实际场景，体现了中医药辨证论治与真实世界研究评价体系相结合的特色，具有较好的临床代表性与外推性。但本研究仍存在一定局限性：其一，受随访周期所限，尚无法评估远期主要不良心血管事件的发生情况；其二，尽管已进行统计学校正，但真实临床环境中复杂的合并用药（如糖皮质激素、甲氨蝶呤等）仍可能对代谢指标产生潜在干扰；其三，受真实世界研究性质影响，非固定时间点随访可能引入一定信息偏倚。未来研究可开展更长周期的随访观察，结合代谢组学等前沿技术，重点针对“痰瘀痹阻证”等关键中医证候人群开展设计更为严谨的前瞻性研究，进一步阐明中医证候与现代药物代谢的交互机制，为 RA 的精准诊疗提供高质量循证医学依据。

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] 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.

[3] Cheng Y，Shao T，Chen X. Prevalence of rheumatoid arthritis in China：Variations and trends from the global burden of disease study 2021[J]. Rheumatol Immunol Res，2025，6（2）：99－109.

[4] Jin S Y，Li M T，Fang Y F，et al. Chinese Registry of rheumatoid arthritis（CREDIT）：Ⅱ. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther，2017，19（1）：251.

[5] Ji J，Zhang L J，Zhang Q X，et al. Functional disability associated with disease and quality－of－life parameters in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Health Qual Life Outcomes，2017，15（1）：89.

[6] Pang M D，Sun Z，Zhang H F. Biologic DMARDs and targeted synthetic DMARDs and the risk of all－cause mortality in rheumatoid arthritis：a systematic review and meta－analysis[J]. Medicine，2022，101（32）：e29838.

[7] Caporali R，Taylor P C，Aletaha D，et al. Efficacy of baricitinib in patients with moderate－to－severe rheumatoid arthritis up to 6.5 years of treatment：results of a long－term study[J]. Rheumatology，2024，63（10）：2799－2809.

[8] Kavanaugh A，Fleischmann R M，Emery P，et al. Clinical，functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis：26－week results from the randomised，controlled OPTIMA study[J]. Ann Rheum Dis，2013，72（1）：64－71.

[9] Eljammal T, Sève P, Gerfaud - Valentin M, et al. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(2): 205 - 218.

[10] Xu D, Yin C Y, Wang S S, et al. JAK - STAT in lipid metabolism of adipocytes[J]. Jak Stat, 2013, 2(4): e27203.

[11] Smolen J S, Landewé R B M, Bijlsma J W J, et al. EULAR recommendations for the Management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease - modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79: 685 - 699.

[12] Ytterberg S R, Bhatt D L, Mikuls T R, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 316 - 326.

[13] Hoisnard L, Pina V L, Drayspira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(2): 182 - 188.

[14] 姜泉. "体脏合痹"理论内涵及其在风湿免疫病防治中的应用思路[J]. 中医杂志, 2024, 65(16): 1656 - 1661.

[15] 关蕊, 张杰. 痰湿与类风湿关节炎脂代谢异常[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(7): 53 - 55.

[16] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double - blind, head - to - head, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10093): 457 - 468.

[17] Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland[J]. RMD Open, 2020, 6(1): e001174.

[18] Taylor P C, Keystone E C, Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 652 - 662.

[19] Vollenhoven R F, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(6): 508 - 519.

[20] Charles S C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(3): 616 - 625.

[21] 曹晔文, 曹炜, 王欣妍, 等. 曹炜从"痰瘀同治"辨治类风湿关节炎伴脂代谢异常[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 846 - 849.

[22] 李梓豪, 焦娟. 基于"体脏合痹"理论构建类风湿关节炎态靶辨治体系[J]. 中医杂志, 2025, 66(22): 2340 - 2344.

[23] 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.

[24] Khosrow K F, Kim S C, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR - RA) study[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(6): 798 - 804.

[25] Partalidou S, Patoulias D, Deuteraiou K, et al. Risk of major adverse cardiovascular events and venous thromboembolism with JAK inhibitors versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta - analysis[J]. Mediterr J Rheumatol, 2024, 35(Suppl 1): 10 - 19.

收稿日期: 2026 - 04 - 19
编辑: 秦小川