· 临床研究 ·

真实世界中医治疗下类风湿关节炎合并心血管疾病患者的特征分析

姜春云，姜泉*，刘子夏，彭秋伟，刘佳梦
（中国中医科学院广安门医院，北京 100053）

摘要 目的：基于真实世界类风湿关节炎（RA）临床队列探讨中医药干预下 RA 合并心血管疾病（CVD）的临床特征及影响因素。方法：本研究选取 2019 年 10 月—2024 年 5 月在“中国中医风湿病注册研究信息平台”注册的 RA 患者，采用回顾性巢式病例对照研究，根据观察截止时 RA 患者是否合并 CVD 分组，收集比较两组患者基线人口学特征、病情评估、实验室检查、中医证候、处方等资料，并探讨 RA－CVD 的相关影响因素。结果：共纳入 2 712 例 RA 患者，其中 RA－CVD 组 452 例，RA－nCVD 组2 260 例。RA－CVD 主要证候类型是湿热痹阻证（34.6%）、瘀血阻络证（27.8%）、痰瘀痹阻证（21.4%）。Logistics 分析表明年龄≥50 岁、类风湿因子（RF）高滴度阳性、抗环瓜氨酸肽（CCP）抗体高滴度阳性、晨僵、神疲乏力、心烦不安、白细胞升高、谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、高密度脂蛋白降低、低密度脂蛋白升高、血糖升高是 RA－CVD 的相关危险因素，使用中药、中药＋西药是 RA－CVD 的相关保护因素。结论：针对高龄伴晨僵、神疲乏力、心烦不安、RF、抗 CCP 抗体高滴度阳性，谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、高密度脂蛋白降低、低密度脂蛋白升高、血糖升高的 RA 患者应尽早开展定期冠脉 CTA，早期识别并干预 RA－CVD 的发生风险，同时应重视中药和中西药在 RA－CVD 发生发展中的保护作用。

关键词 类风湿关节炎；心血管疾病；真实世界研究；中医队列；湿热痹阻证；瘀血阻络证
中图分类号：R255.6 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392（2025）10－0061－08
DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250211

类风湿关节炎（Rheumatoidarthritis，RA）是一种以自身免疫功能紊乱结合多系统破坏为主的疾病，特征为对称性炎症性多关节炎，而慢性炎症状态下又可导致多关节外疾病，如风湿性血管炎、风湿性结节，并可对全身多脏器如心、肺、肾、胃、神经及血液系统产生影响[1]。心血管疾病（Cardiovasculardisease，CVD）是心脏和血管类疾病的统称，近年来研究发现 CVD 是全球发病和死亡的重要原因，而与一般患者相比，RA 患者患 CVD 的风险高 15%[2]，是 RA 患者死亡的重要原因之一。RA 病理演变过程可致多系统、多功能损害，古代医家结合 RA 发病机制及临床表现将其归属于“痹证”论治。该病首见于《素问·痹论篇》之“风、寒、湿三气杂至，合而为痹”，以风寒湿三邪为主要病理因素开启中医治疗痹症的理论先河；RA－CVD 病理演变过程最早可追溯于《素问·痹论篇》及《千金方·心脏方·脉极》，前者有“其有五者何也？岐伯曰：以冬遇此者为骨痹……以夏遇此者为脉痹”，后者有“脉痹不已，复感于邪，内舍于心”，二者阐释了脉络受邪，痹阻不通，反复感邪，瘀阻心脉的致病机理；而对于 RA－CVD 发病影响因素的研究[3]发现，吸烟、肥胖、高龄、血脂异常、高血糖、疾病活动、抗环瓜氨酸肽（Cyclic citrullinated peptide，CCP）抗体、类风湿因子（Rheumatoid factors，RF）水平等均与 RA－CVD 发病有关。中西医联合治疗 RA－CVD 可有效改善患者心功能，减轻类风湿关节炎症状，降低血脂水平及类风湿因子等，

收稿日期：2024－12－10 **修回日期**：2025－07－01
基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFC1705202）；国家自然科学基金重点项目（82230121）；国家自然科学基金项目（81974568）；中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A01501）；中央级公益性科研院所基本科研业务费课题项目（ZZ16－XRZ－038）；中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目（HLCMHPP2023087）
作者简介：姜春云（1997－），男，博士研究生，主要从事中医药防治风湿免疫病临床与基础研究。
*通信作者：姜泉（1961－），女，博士，主任医师，博士研究生导师，主要从事中医药防治风湿免疫病临床与基础研究。

提高总有效率的同时无严重不良反应[4]。然而目前尚缺乏真实世界中医治疗下大样本的 RA－CVD 临床证据支持。“中国中医风湿病注册研究信息平台(China rheumatoid arthritis registry of patients with Chinese medicine, CERTAIN)”是我国首个全国多中心、真实世界、接受中医药治疗的 RA 患者注册队列平台。因此，本研究依托该队列平台采用回顾性巢式病例对照研究，探讨中医药治疗下 RA－CVD 的临床特征及相关影响因素。本研究已通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批(2019－073－KY－01)，并取得各中心伦理委员会的批准。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来自 CERTAIN，该平台相关数据收集方案已在国际临床试验注册中心(ClinicalTrials.gov)完成注册(注册号：NCT05219214)。本研究选取 2019 年 10 月—2024 年 5 月 CERTAIN 平台 50 多个中心 14 107 例 RA 患者纳入队列，符合纳排标准的 452 例RA－CVD 患者，筛选相关数据。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

依据 2010 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)联合修订的 RA 诊断标准[5]，①关节症状：至少 1 个关节肿胀，通常出现在手指、手腕、肘部、膝盖、脚踝或脚趾关节；对称性关节炎，即两侧对称的关节受累；关节炎持续至少 6 周。②血清学标志物：类风湿因子(RF)或抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)阳性；RF 和/或 ACPA 滴度升高。③影像学检查：X 光检查显示骨侵蚀或骨质疏松；磁共振成像(MRI)可检测早期滑膜炎和骨侵蚀。④排除其他疾病：感染、肿瘤、代谢性疾病等引起的关节炎。

1.2.2 中医辨证标准

依据《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》[6]，①湿热痹阻证：关节红肿热痛，屈伸不利，发热，口渴，舌红苔黄，脉滑数；②瘀血阻络证：关节刺痛，肿胀，肢体麻木，行动不便，局部红肿热痛，舌质暗苔薄白，脉弦涩；③痰瘀痹阻证：关节肿胀，疼痛固定，肌肤紫暗，或有硬结，屈伸不利，舌质紫暗或有瘀斑，苔白腻，脉弦涩；④寒湿痹阻证：关节疼痛，肿胀，屈伸不利，遇寒加重，得热则减，舌苔白滑，脉弦紧或沉紧；⑤肝肾不足证：关节疼痛日久，屈伸不利，腰膝酸软，头晕耳鸣，舌淡苔白，脉沉细无力；⑥风湿痹阻证：关节疼痛游走不定，关节活动不利，肌肉酸痛，时轻时重，舌淡苔薄白，脉浮紧；⑦气阴两虚证：关节疼痛，活动受限，倦怠乏力，心悸气短，自汗盗汗，舌红少苔，脉细数；⑧气血两虚证：关节疼痛，肌肉瘦削，面色无华，神疲乏力，自汗，舌质淡，苔薄白，脉细弱。

1.3 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准；②年龄＞18 岁；③CVD包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常、心力衰竭、心肌病变、瓣膜病变及外周血管疾病等。患者根据症状、心电图、超声心动图、心脏 CTA、冠脉造影等进行 CVD 诊断，并明确录入 CERTAIN 数据库；④知情同意且签署知情同意书。

1.4 排除标准

①存在或合并其他风湿免疫病者如强直性脊柱炎、纤维肌痛、Still 病等；②病历资料及主要数据资料不完整，缺失数据太多影响分析者；③重复入组者，或极不配合调查的患者。

1.5 研究方法

CERTAIN 队列注册研究是多中心、前瞻性、真实世界 RA 万人队列研究，符合 RA 诊断标准的患者均通过“问问风湿”APP 录入，至少 3 个月进行 1 次随访，该 APP 通过对录入数据的数值范围进行设置能够自动提示不合理数据，并验证相互矛盾的条目或缺失值以保证试验数据记录与报告真实、准确、完整无误。并采用双录形式，为减少录入人员错误，数据录入后进行二次校对，以最终达到提高整体数据质量的目的。截至 2024 年 5 月，共有 14 107 例 RA 患者纳入队列。本研究采用回顾性巢式病例对照研究，根据截止日期时 RA 患者是否合并心血管疾病，将患者分为 RA－CVD 组和 RA－nCVD 组。最终将合并心血管疾病的 RA 患者作为 RA－CVD 试验组，并在未明确合并心血管疾病的患者中随机按 1∶5 抽取 RA 患者作为 RA－nCVD 对照组。

1.6 观察指标

1.6.1 临床特征分析

①两组基线临床人口学数据：年龄、性别、身高、体质量指数(Body mass index, BMI)和疾病分级；②病情评估指标：肿胀关节计数(Swollen joint count, SJC)、疼痛关节计数(Tender joint count, TJC)、患者疾病评估分数(Patient global assessment, PGA)、医生疾病评估分数(Evaluator global assessment, EGA)、视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)、晨僵时间(无；＜0.5 h；0.5～1 h；1～2 h；＞2 h)、心烦不安程度(无：患者无乏力；轻度：患者稍感乏力，日常生活、工作稍受影响；中度：患者感到乏力，日常生活工作受影响；重度：患者

非常乏力,日常生活、工作明显受限),神疲乏力程度(无:患者无乏力;轻度:患者稍感乏力,日常生活、工作稍受影响;中度:患者感到乏力,日常生活工作受影响;重度:患者非常乏力,日常生活、工作明显受限)、健康评估问卷(Health assessment questionnaire, HAQ)及用药情况;③炎症指标:血沉(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C - reactive protein, CRP)/超敏 C 反应蛋白(hypersensitive creactive protein, hs - CRP);④免疫指标:类风湿因子(RF)、抗 CCP 抗体、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM);⑤疾病活动度指标:基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分(Disease activity score - erythrocyte sedimentation rate, DAS28 - ESR)分级、临床疾病活动指数(Clinical disease activity index, CDAI);⑥其他实验室指标:血常规(白细胞、血红蛋白、血小板)、D - 二聚体、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、同型半胱氨酸(HCY)、血脂(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、血糖。

1.6.2 治疗方案分析

通过"问问风湿"录入 CERTAIN 系统的队列均为真实世界队列研究,中医医师根据各患者具体临床情况辨证选方用药,因此各患者用药方案不完全统一,因此本研究在保证数据完整的前提下依据用药种类及时间,将患者用药方案分为仅用中药、仅用西药、中西药联用 3 类。将中成药和草药均归为中药,若某类药物连续应用时间≥3 个月,则定义为应用该类药物。

1.7 统计学方法

以 SPSS26.0 软件为基础,结合 EXCLE 进行统计学分析,身高、体质量指数等计量资料服从正态分布的采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐者两组间比较采用独立样本 t 检验比较,方差不齐采用 t' 检验,两组以上比较采用单因素方差分析,组间比较时方差齐采用 *LSD* 检验,方差不齐采用 Games Howell 检验。不服从正态分布的计量资料以[M(P_{25}, P_{75})]表示,两组间比较采用非参数检验(Mann - Whitney U 检验),两组以上比较采用 Kruskal Wallis H 检验。针对计数资料以例数及构成比表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。以单因素和多因素 Logistic 回归分析 RA 合并心血管疾病的临床特征及相关影响因素。$P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA - CVD 与 RA - nCVD 基线人口学特征

本研究以 CERTAIN 平台为基础选取了 2019 年 10 月—2024 年 5 月 50 多个中心 14 107 例 RA 患者纳入队列,其中 RA - CVD 患者 514 例,剔除不符合纳排标准的患者 62 例,最终纳入 452 例 RA - CVD 患者,2 260例 RA - nCVD 组患者。如表 1,表 2 所示,RA - CVD 组与 RA - nCVD 组比较,性别方面女性比例更高,基线年龄方面 RA - CVD 组更高,而年龄分布区间中 >60 岁患者比例更高,同时 RA 发病年龄和确诊年龄更早,病程持续时间 >20 年比例更低,可能与 RA - CVD 患者终末心血管事件有关,BMI 比值更大($P < 0.01$)。

表 1 两组 RA 患者基线人口学性别及年龄特征比较[例(%)]

组别	例数	女性	平均年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	<40 岁	40 ~ 49 岁	50 ~ 59 岁	60 ~ 69 岁	≥70 岁
RA - CVD 组	452	349(77.2)	67.43 ± 5.21	12(2.6)	28(6.1)	98(21.7)	266(58.8)	48(10.6)
RA - nCVD 组	2 260	1 577(69.7)	64.17 ± 5.26	179(7.9)	307(13.6)	593(26.2)	937(41.5)	244(10.8)
$\chi^2/t/Z$ 值		7.32	-14.05	267.92	221.37	169.32	209.88	157.66
P 值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组 RA 患者基线人口学病程特征比较

组别	例数	RA 发病年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	RA 确诊年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m^2)	病程[M(P_{25}, P_{75}]/年	≤5 年[例(%)]	6 ~ 9 年[例(%)]	10 ~ 19 年[例(%)]	≥20 年[例(%)]
RA - CVD 组	452	51.18 ± 17.43	53.57 ± 11.20	23.70 ± 2.36	5(0,9)	228 (50.4)	117(25.9)	89(19.7)	18(3.9)
RA - nCVD 组	2 260	58.25 ± 11.36	59.12 ± 12.24	22.54 ± 3.08	5(0,6)	1 189(52.6)	627(27.7)	343(15.3)	101(4.5)
$\chi^2/t/Z$ 值		-9.98	-13.06	-4.86	-1.31	10.25	11.67	10.31	11.79
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.103	0.008	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 RA - CVD 与 RA - nCVD 病情评估及炎症指标比较

病情评估及炎症方面包含了肿胀关节计数(SJC)、疼痛关节计数(TJC)、患者疾病评估分数(PGA)、医生疾病评估分数(EGA)、视觉模拟评分(VAS)、晨僵分级、ESR、CRP、RF、CCP 抗体、基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分(DAS28 - ESR)分级、临床疾病活动指数(CDAI)分级、心烦不安

及神疲乏力程度分级，从表 3 中可以看出，SJC 和 TJC 对于 RA－CVD 与 RA－nCVD 患者疼痛和肿胀个数相似，差异无统计学意义（$P>0.05$）；而关于 VAS 评分两组患者相比也差异无统计学意义（$P>0.05$）；在 PGA、EGA 方面，无论患者疾病评估分数还是医生疾病评估分数，RA－CVD 组患者比 RA－nCVD 组患者评分都更高（$P<0.01$），即总体情况更差，更严重；关于晨僵时间中，RA－CVD 组患者在 0.5～1 h 及 1～2 h 之间的患者比例更高（$P<0.01$），即 RA－CVD 患者晨僵时间比 RA－nCVD 组患者更长；从炎症指标分析，无论 ESR、CRP、RF 还是 CCP 抗体，RA－CVD 组患者阳性率更高（$P<0.01$），而免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 M（IgM）阳性率两组相比未见明显差异（$P>0.05$）；DAS28－ESR 分级、CDAI 分级中 RA－CVD 组患者高度活动度所占比例更高（$P<0.01$），充分证明类风湿关节炎心血管损伤和类风湿疾病活动度相关；心烦不安、神疲乏力、HAQ（健康评估问卷－残疾指数评分）中，RA－CVD 组患者中重度所占比例高于 RA－nCVD 组患者（$P<0.01$），说明类风湿关节炎心血管损伤患者生活质量更差，也进一步证明类风湿关节炎心血管损伤的研究意义。见表 3～表 8。

表 3　两组 RA 患者病情评估比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	SJC[M(P_{25},P_{75})]/个	TJC[M(P_{25},P_{75})]/个	PGA/分	EGA/分	VAS/分
RA－CVD 组	452	8(2,14)	9(4,17)	7.32±1.79	6.98±1.22	59.00±4.37
RA－nCVD 组	2 260	8(2,15)	10(4,19)	5.21±1.17	5.17±1.57	61.00±3.79
$\chi^2/t/Z$ 值		−0.436	−4.735	−1.269	−2.016	−0.794
P 值		0.438	0.337	<0.001	<0.001	0.133

表 4　两组 RA 患者晨僵分级比较[例(%)]

组别	例数	无	<0.5 h	0.5～1 h	1～2 h	≥2 h
RA－CVD 组	452	46(10.1)	68(15.0)	167(36.9)	135(29.9)	36(8.0)
RA－nCVD 组	2 260	157(7.0)	478(21.2)	759(33.6)	662(29.3)	204(9.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		30.574	27.329	29.003	31.027	26.005
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5　两组 RA 患者炎症指标比较[例(%)]

组别	例数	ESR[M(P_{25},P_{75})]/(mm/h)	CRP/hs－CRP 阳性	RF 高滴度阳性	抗 CCP 抗体高滴度阳性	IgG 阳性	IgA 阳性	IgM 阳性
RA－CVD 组	452	42(26,74)	288(63.7)	205(45.3)	237(52.4)	127(28.1)	216(47.8)	179(39.6)
RA－nCVD 组	2 260	39(24,63)	1 277(56.5)	968(42.8)	1 046(46.3)	481(21.3)	989(43.7)	911(40.3)
$\chi^2/t/Z$ 值		−2.117	15.669	−7.98	−3.91	4.783	1.306	3.218
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.332	0.067	1.708

表 6　两组 RA 患者基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分分级比较[例(%)]

组别	例数	DAS28－ESR($\bar{x}\pm s$)	缓解	低度活动	中度活动	高度活动
RA－CVD 组	452	5.71±1.66	64 (14.2)	68(15.4)	103(22.8)	217(48.0)
RA－nCVD 组	2 260	5.37±1.79	347(15.4)	496(22.0)	676(30.0)	741(32.8)
$\chi^2/t/Z$ 值		−2.87	3.817	3.126	2.995	2.761
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 7　两组 RA 患者的临床疾病活动指数分级比较[例(%)]

组别	例数	CDAI($\bar{x}\pm s$)	缓解	低度活动	中度活动	高度活动
RA－CVD 组	452	29.49±11.52	56(12.4)	75(16.6)	106(23.5)	215(47.6)
RA－nCVD 组	2 260	23.05±11.57	277(12.3)	446(19.7)	561(24.8)	976(43.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		−0.776	0.796	0.643	0.128	0.336
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 8 两组 RA 患者症状比较[例(%)]

组别	例数	HAQ-DI ($\bar{x}\pm s$)/分	心烦不安				神疲乏力			
			无	轻	中	重	无	轻	中	重
RA-CVD 组	452	1.37±0.74	69(15.3)	72(15.9)	157(34.7)	154(34.1)	84(18.6)	97(21.5)	126(27.9)	145(32.1)
RA-nCVD 组	2 260	0.97±0.61	294(13.0)	779(34.5)	674(29.8)	513(22.7)	697(30.8)	736(32.6)	461(20.4)	366(16.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		-4.332	41.004	40.329	39.782	36.451	42.339	43.027	44.001	40.332
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 一般实验室指标比较

对实验室指标进行统计分析,表 9 中发现无论白细胞水平还是白细胞升高患者比例,RA-CVD 组与 RA-nCVD 组患者相比数值更高($P<0.01$)。而血红蛋白含量 RA-CVD 组更低,血红蛋白异常比例具有更高比例($P<0.01$)。在血脂方面,总胆固醇、甘油三酯含量 RA-CVD 组患者更高($P<0.05$),异常率所占比例方面 RA-CVD 组患者同样更高($P<0.05$);高密度脂蛋白水平和低密度脂蛋白水平,RA-CVD 组患者更低($P<0.05$),同时 RA-CVD 组高密度脂蛋白降低的患者比例更高($P<0.01$),低密度脂蛋白升高的患者比例更低($P<0.05$)。对于谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、同型半胱氨酸(HCY)水平两组之间均无明显差异($P>0.05$);对于凝血功能方面,RA-CVD 组患者 D-二聚体水平和 D-二聚体异常比例更高($P<0.05$,$P<0.01$);同样血糖方面,RA-CVD 组患者具有更高比例($P<0.01$),这可能和类风湿关节炎患者炎症水平升高,代谢功能紊乱有关。见表 9~表 11。

表 9 两组 RA 患者血常规指标比较

组别	例数	血白细胞($\bar{x}\pm s$)/($\times10^{12}$/L)	血白细胞升高/[例(%)]	血红蛋白[M(P_{25},P_{75})]/(g/L)	血红蛋白异常/[例(%)]	血小板异常/[例(%)]
RA-CVD 组	452	7.42±1.56	136 (30.1)	115(118,122.3)	193 (42.7)	188(41.6)
RA-nCVD 组	2 260	6.32±2.67	475 (21.1)	128 (115,139)	913(40.4)	693(30.7)
$\chi^2/t/Z$ 值		-1.754	9.392	-2.757	4.077	2.133
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.032	0.441

表 10 两组 RA 患者血脂指标比较

组别	例数	总胆固醇[M(P_{25},P_{75})]/(mmol/L)	总胆固醇异常/[例(%)]	甘油三酯[M(P_{25},P_{75})]/(mmol/L)	甘油三酯异常/[例(%)]	高密度脂蛋白[M(P_{25},P_{75})]/(mmol/L)	高密度脂蛋白降低/[例(%)]	低密度脂蛋白[M(P_{25},P_{75})]/(mmol/L)	低密度脂蛋白升高/[例(%)]
RA-CVD 组	452	7.53 (4.32,5.03)	158(35.0)	1.75 (0.38,1.79)	169 (37.4)	1.29 (1.62,1.91)	175 (38.7)	2.08 (1.09,2.14)	162 (35.8)
RA-nCVD 组	2 260	5.46 (2.84,4.21)	677(29.9)	1.66 (0.94,1.34)	643 (28.5)	1.37 (1.16,1.74)	775 (34.3)	2.69 (1.31,2.72)	929 (41.1)
$\chi^2/t/Z$ 值		-2.707	1.077	-1.631	1.337	-1.663	8.774	-1.663	0.223
P 值		0.027	0.013	0.026	0.041	0.017	0.003	0.017	0.029

表 11 两组 RA 患者肝功能指标比较

组别	例数	谷丙转氨酶[M(P_{25},P_{75})]/(U/L)	谷丙转氨酶异常/[例(%)]	谷草转氨酶[M(P_{25},P_{75})]/(U/L)	谷草转氨酶异常/[例(%)]	同型半胱氨酸[M(P_{25},P_{75})]/(μmol/L)	同型半胱氨酸异常/[例(%)]	D-二聚体[M(P_{25},P_{75})]/(mg/L)	D-二聚体异常/[例(%)]	血糖[M(P_{25},P_{75})]/(mmol/L)	血糖升高/[例(%)]
RA-CVD 组	452	27.03 (4.69,6.84)	69(15.3)	33.75 (4.32,6.12)	73(16.2)	12.44 (2.01,3.14)	101(22.3)	1.54 (0.29,3.64)	169(37.4)	6.8 (5.7,7.9)	197(43.6)
RA-nCVD 组	2 260	27.96(4.55,6.37)	331(14.6)	34.08 (3.97,4.13)	264(11.7)	13.18 (2.32,3.64)	397(17.6)	1.03 (0.53,1.36)	581(25.7)	5.7 (4.3,5.9)	699(30.9)
$\chi^2/t/Z$ 值		-3.377	0.136	-2.217	3.776	-2.016	2.815	-1.332	2.237	-2.366	1.326
P 值		0.419	0.419	0.331	0.499	0.229	0.139	0.046	0.008	0.031	0.003

2.4 用药及 RA-CVD 证候分布

将符合纳排标准入组的 2 712 例患者根据用药情况分为 3 组,分别是中药组、西药组及中药+西药组,3 组患者中 RA-CVD 比例差异有统计学意义($P<0.05$)。RA-CVD 患者在中药组、西药组、中药+西药组所占比例分别为 21.5%(107/498)、22.2%(121/544)、13.4%(224/1 670)。如表 12 所示,以湿热痹阻证为主证,约占 29.2%;而存在兼夹证的 RA-CVD 患者占比为 71.5%,以瘀血阻络证、痰瘀痹阻证为主要兼夹证候,分别占比 26.0%、23.8%。

表 12　RA－CVD 的中医证候分布

主证	频数/%	兼证	频数/%
湿热痹阻证	132(29.2)	瘀血阻络证	84(26.0)
瘀血阻络证	97(21.5)	痰瘀痹阻证	77(23.8)
痰瘀痹阻证	81(18.0)	肝肾不足证	37(11.5)
寒湿痹阻证	54(11.9)	气血两虚证	33(10.2)
肝肾不足证	37(8.2)	寒湿痹阻证	29(9.0)
风湿痹阻证	22(4.9)	风湿痹阻证	24(7.4)
气阴两虚证	16(3.5)	气阴两虚证	22(6.8)
气血两虚证	13(2.9)	湿热痹阻证	17(5.3)

2.5　RA－CVD 相关影响因素的 Logistics 回归分析

如表 13 所示，通过多因素 logistics 回归分析表明 RA－CVD 的相关危险因素有年龄≥50 岁、晨僵、RF 高滴度阳性、抗 CCP 抗体高滴度阳性、神疲乏力、心烦不安、白细胞升高、总胆固醇升高、D－二聚体升高，血糖升高（$P<0.05$，$P<0.01$），而中药、中药＋西药是 RA－CVD 的相关保护因素（$P<0.01$）。

表 13　RA－CVD 相关因素的多因素 logistics 回归分析

指标	分类	参照	β	SE	χ^2 值(Wald)	P 值	OR(95% CI)
年龄	50～<60 岁	<40 岁	0.907	0.412	5.003	0.023	2.504(1.113,4.532)
	60～<70 岁	<40 岁	1.324	0.504	7.138	0.008	3.237(1.032,10.075)
	≥70 岁	<40 岁	1.560	0.667	6.927	0.005	5.235(1.123,16.043)
晨僵	<0.5 h	无晨僵	0.443	0.148	10.833	0.001	1.673(1.011,2.792)
	0.5～1 h	无晨僵	0.391	0.156	5.736	0.017	1.479(1.370,2.034)
	1～2 h	无晨僵	0.662	0.153	17.011	0.001	1.619(1.308,2.016)
	≥2 h	无晨僵	0.678	0.183	12.287	0.001	1.147 (1.025,2.305)
RF	高滴度阳性	无	0.317	0.097	10.019	0.003	1.292(1.825,2.609)
抗 CCP 抗体	高滴度阳性	无	0.336	0.138	6.176	0.001	1.308(1.765,1.939)
神疲乏力	有	无	0.347	0.119	7.527	0.007	1.339(1.296,2.035)
心烦不安	有	无	0.316	0.079	7.335	0.006	1.364(1.187,2.351)
白细胞	升高	正常	0.478	0.129	10.339	0.001	1.844(1.383,2.906)
用药情况	中药	西药	−0.897	0.257	14.139	0.001	0.671(0.725,0.928)
	中药＋西药	西药	−0.562	0.163	10.126	0.001	0.389(0.431,0.724)
总胆固醇	升高	正常	0.446	0.134	9.887	0.002	1.319(1.671,1.996)
D－二聚体	升高	正常	0.427	0.158	9.939	0.002	1.713(1.298,2.776)
血糖	升高	正常	0.483	0.166	8.771	0.002	1.922(1.038,2.479)

3　讨论

类风湿关节炎心血管损伤是类风湿关节炎患者后期主要的合并症之一，RA－CVD 是患者死亡的主要原因之一[7]。同时针对 RA－CVD 临床患者研究发现，类风湿关节炎心血管损伤后期可能造成心肌损害进而影响心脏泵血功能，导致急性缺血性心衰等循环功能障碍，进而降低患者的远期预后疗效和生活质量[8]。一项包括 14 项观察性研究的荟萃分析指出，RA 患者发生 CVD 的风险增加了 48%，其中心肌梗死和充血性心力衰竭的风险分别增加了 68% 和 87%[9]；针对中国人进行的一项横断面研究显示，与年龄和性别匹配的对照相比，RA 患者的缺血性心脏病和慢性心力衰竭风险增加了约两倍[10]。CERTAIN 队列是国内首个真实世界 RA 患者中医药应用研究队列，能更客观真实反映现实环境中医药干预下 RA 患者的临床特征，根据 CERTAIN 队列截至本研究观察节点时队列中 RA－CVD 的发生率为 3.64%（514/14 107），表明真实世界中医药干预下 RA－CVD 的发生率相对较低，中医药在 RA－CVD 的发生发展中具有潜在保护优势。

RA 病理演变过程可致多系统、多功能损害，中国古代医家结合 RA 发病机制及临床表现将其归属于“痹证”论治。经典痹证理论源起《黄帝内经》，在《素问·痹论篇》首次构建痹证理论体系，其中“风寒湿三邪混杂侵袭，痹阻经络气血”的核心病机论述，为后世辨治类风湿关节炎提供了理论根基。《千金方·心脏方·脉极》通过“脉痹迁延不愈，外邪反复侵袭，由经入脏累及心系”的病机演变阐释脉痹传变病机，明确揭示了从肢体痹证向心系疾病转化的传变规律。这种“外邪痹阻脉络－气血运行失常－脏腑功能受损”的病理模型，与现代医学发现的类风湿关节炎患者心血管并发症发病机制相印证。姜泉主任根据类风湿关节炎合并脏腑损伤等现象以中医理论为基础，结合现代风湿免疫疾病的多系统、多器官受累的临床特点立论，创新性地提出了“体痹及脏、脏痹及体体脏合痹”的风

湿免疫病中医特性。其理论内涵和外延对传统中医理论中“体”“脏”作了补充与扩展,“体”的概念得到了极大的延伸,五体、九窍、玄府、十二节皆归属于“体”,而五脏、六腑、髓海、心包等皆归属于“脏”。血脉、经络则是连接“体”与“脏”的纽带,使其内外相连,相互作用,互为一体,为 RA – CVD 中医诊疗提供了新思路[11]。同时团队前期研究表明活动期 RA 的核心证候为湿热痹阻证[12],本研究表明湿热痹阻证约占 29.2%,瘀血阻络证约占 21.5%;兼夹证中以瘀血阻络证、痰瘀痹阻证为主,分别占比 26.0%、23.8%。湿热之邪或自外来,或自内生,伤及营卫,营卫不和,脉络瘀阻,久之不愈,病邪循经络入脏腑,内舍于心,终成心痹;有研究表明湿热质 RA 患者更容易出现心功能异常,以收缩功能障碍和射血分数降低为主[13]。一项研究发现 RA – CVD 的病性以血瘀为多见,血小板平均体积、压积、计数以及分布宽度等指标与 RA – CVD 血瘀证的关系密不可分[14]。目前 RA – CVD 辨证分型规范标准多采用《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》[15]对 RA 辨证分型后,通过回顾性研究分析 RA – CVD 证候。

中医治疗 RA – CVD 采用清热利湿、活血化瘀、益气养血、化痰通络等治法联合西药治疗,疗效更优,具有增效减毒作用[16]。一项 Meta 分析结果表明,RA – CVD 中药联合西药治疗可改善患者病情同时提高远期预后[17]。本研究纳入的 2 712 例患者用药情况中,RA – CVD 组患者中药占比 21.5%、西药占比 22.2%、中药 + 西药占比 13.4%。进一步分析表明 3 组患者的 RA – CVD 发生率差异有统计学意义,而中西药联合干预下 RA – CVD 的发生率最低(13.4%),进一步多因素 logistics 回归分析表明单纯中药治疗及中药 + 西药联合治疗是 RA – CVD 发生的相关保护因素。因此,临床治疗 RA 时应重视中医药的应用,控制 RA 患者病情的同时减少 CVD 事件的发生。

目前对 RA – CVD 的危险因素尚缺乏进一步标准化规范,而 RA – CVD 不明显生物早期症状和体征日渐成为影响 RA 患者治疗和预后的关键因素。因为对于危险因素的早期识别可以更早并更有效地干预 RA – CVD 治疗,有助于预防 CVD 事件发生并提高 RA 患者的生存质量,减少死亡事件[18]。

目前已有多项研究[19 – 21]表明,高龄、男性、吸烟、病程长、疾病活动度较高、RF 和抗 CCP 抗体高滴度、高胆固醇、高血糖、D – 二聚体升高是 RA – CVD 的危险因素。本研究进行了多因素 logistics 回归发现随着年龄的逐年增加,RA 患者发生 CVD 的风险增加 4.7%,且年龄越大,风险越高。而 RF 高滴度阳性、抗 CCP 抗体高滴度阳性也是 RA – CVD 的重要危险因素。RA 患者症状方面晨僵、神疲乏力、心烦不安的患者发生 CVD 事件的概率更高。对于炎症指标方面,白细胞升高毫无疑问是 RA – CVD 的危险因素之一,这可能与感染或炎性因素有关。对于总胆固醇、D – 二聚体以及血糖的升高,本研究发现亦是 RA – CVD 的危险因素。相关研究也表明 RA 患者血脂升高与心血管事件的发生成正比关系,同时低密度脂蛋白的降低并不能代表心血管事件发生概率的降低,这可能与 RA – CVD 患者脂质代谢异常有关[22],而 D – 二聚体升高仍是 RA 患者发生血管损伤的重要参考指标[23],血糖的异常往往标志这 RA 患者体内代谢异常,也是 RA 患者发生心血管事件的潜在危险因素[24]。

综上所述,年龄≥50 岁,具有高滴度 RF、高滴度抗 CCP 抗体,存在晨僵、神疲乏力、心烦不安症状,实验室检查白细胞升高、总胆固醇升高、D – 二聚体升高以及血糖升高的 RA 患者,发生 CVD 的风险相对较高,而使用中药或中药加西药联合干预的 RA 患者发生 CVD 的风险相对较低。因此临床治疗 RA – CVD 患者时需重视中医药的作用,同时针对具有风险因素的 RA 患者尽早规律开展心脏 CTA 等检查,以期更早识别并预防 RA 患者发生 CVD 事件。本研究依托于 CERTAIN 进行的真实世界的队列研究,但在 RA – CVD 危险因素和干预治疗指标方面关注相对不足,因此有必要对相关危险因素进行大型队列结合机器学习等算法研究以对 RA – CVD 危险因素进行更标准化统计归纳,同时对于 RA – CVD 临床治疗方面开展随机、双盲、多中心的临床试验研究进行高质量分析并为 RA – CVD 临床治疗用药提供依据。

参考文献:

[1] GRAVALLESE E M, FIRESTEIN G S. Rheumatoid arthritis—common origins, divergent mechanisms[J]. N Engl J Med, 2023, 388(6): 529 – 542.
[2] SEMB A G, IKDAHI E, WIBETOE G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 361 – 379.
[3] 平春玲. 氧化低密度脂蛋白对类风湿关节炎患者心血管风险预测价值的横断面研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2023.
[4] 陈萌. ET – 1、TNF – α 和 MLT 与 RA 心血管损伤及中西医结合治疗的干预作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
[5] 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.
[6] 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.
[7] 华心瑀,荣晓凤. 类风湿关节炎并发心血管疾病研究进展[J]. 现

代医药卫生,2024,40(18):3217 - 3220,3226.
[8] 王帆帆,刘健,方妍妍,等. 中医药改善类风湿关节炎血瘀证的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2022,11(9):74 - 77.
[9] HIDAYAT R,NASUTION S A,PARLINDUNGAN F,et al. Myocardial Performance Index to assess cardiac function in autoimmune connective tissue disease:a systematic review and meta - analysis[J]. Lupus Sci Med,2024,11(2):e001272.
[10] OMIDI F,DELKASH P,NASIRI M J,et al. Upadacitinib and cardiovascular adverse events in rheumatoid arthritis:a systematic review and meta - analysis[J]. Curr Rheumatol Rev,2024:39513305.
[11] 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.
[12] 姜泉,蒋红,曹炜,等. 475 例类风湿关节炎患者中医临床证候分析[J]. 中医杂志,2007,48(3):253 - 255.
[13] 王晨彤,姜德友. 我国类风湿关节炎中医证候分布频率 Meta 分析[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(4):439 - 450.
[14] 李达,姜泉,唐晓颇,等. 瘀血痹胶囊治疗血瘀证类风湿关节炎患者的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2024,19(4):711 - 718,724.
[15] 薛军丽,贾飞,赵欣愉,等. 补肾通络方联合西药治疗肾虚血瘀型类风湿关节炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2023,21(24):137 - 139,171.
[16] 兰天仪,王子涵,鹿小燕,等. 病证结合探讨类风湿关节炎合并心血管疾病血瘀证病人的临床特征[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(9):1642 - 1646.
[17] 姜小帆,李娟娥,吉海旺,等. 类风湿关节炎血瘀证素量化诊断标准探索性研究[J]. 西部中医药,2021,34(9):138 - 142.
[18] 郭耀佳,李桓,李松伟. 临床前期类风湿关节炎研究进展[J]. 中国医药,2024,19(6):941 - 945.
[19] 范俊,路臻豪,乔鑫. 类风湿关节炎患者血清 miR - 140 - 5p、VEGF 水平与动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(22):2705 - 2709,2715.
[20] 刘佳. 类风湿性关节炎发生的危险因素分析[J]. 医药前沿,2024(30):136 - 138,141.
[21] 宋怡静,李健,宋芹,等. CRP 联合 TyG 指数对类风湿关节炎患者发生冠心病风险的预测价值[J]. 临床荟萃,2024,39(6):506 - 511.
[22] ZHU X T,LONG W B,ZHANG J,et al. Integrated multi - omics revealed that dysregulated lipid metabolism played an important role in RA patients with metabolic diseases[J]. Arthritis Res Ther,2024,26(1):188.
[23] LYU Q,MA L X,LIU H J,et al. Meta - analysis of risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. Medicine(Baltimore),2023,102(45):e35912.
[24] LIUBOV K,TATIANA P,TATIANA A P,et al. Severe coronary heart disease,cardiovascular risk assessment using the modified score,and transient hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis[J]. CHEST,2024,166(4):A468.

Characteristic Analysis of Rheumatoid Arthritis Patients with Cardiovascular Diseases Treated with Traditional Chinese Medicine in Real - World Settings

JIANG Chunyun, JIANG Quan, LIU Zixia, PENG Qiuwei, LIU Jiameng
(*Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100053, *China*)

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and influencing factors of rheumatoid arthritis (RA) patients with cardiovascular diseases (CVD) under Traditional Chinese Medicine (TCM) intervention based on a real - world RA clinical cohort. Methods: This study selected RA patients registered in the "Chinese Rheumatism Registration Research Information Platform" from October 2019 to May 2024. A retrospective nested case - control study was conducted, grouping patients based on whether they had comorbid CVD at the observation endpoint. Baseline demographic characteristics, disease assessment, laboratory tests, TCM syndromes, and prescriptions were collected and compared between the two groups, and the related influencing factors of RA - CVD were explored. Results: A total of 2,712 RA patients were included, comprising 452 in the RA - CVD group and 2,260 in the RA - nCVD group. The main TCM syndrome types in RA - CVD patients were dampness - heat obstruction syndrome (34.6%), blood stasis obstruction syndrome (27.8%), and phlegm - stasis obstruction syndrome (21.4%). Logistic regression analysis showed that age ≥ 50 years, high - titer positivity for rheumatoid factor (RF), high - titer positivity for anti - cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody, morning stiffness, fatigue, restlessness, elevated white blood cells, elevated alanine aminotransferase (ALT), elevated aspartate aminotransferase (AST), reduced high - density lipoprotein (HDL), elevated low - density lipoprotein (LDL), and elevated blood glucose were risk factors for RA - CVD. The use of TCM alone or in combination with Western medicine was identified as a protective factor against RA - CVD. Conclusion: For RA patients who are older with morning stiffness, fatigue, restlessness, high - titer positivity for RF and anti - CCP antibody, elevated ALT and AST, reduced HDL, elevated LDL, and elevated blood glucose, regular coronary CTA should be performed as early as possible to identify and intervene in the risk of RA - CVD. Additionally, the protective role of TCM and integrated Chinese - Western medicine in the development and progression of RA - CVD should be emphasized.

Key words Rheumatoid arthritis; Cardiovascular diseases; Real - world study; TCM cohort; Dampness - heat obstruction syndrome; Blood stasis obstruction syndrome