

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.15.011

类风湿关节炎心血管事件与中医证型相关性的多中心横断面临床研究

张富渊, 姜泉[✉], 李军, 杨煜辰, 马协丽, 常甜, 夏聪敏, 王建, 巩勋

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] **目的** 探讨类风湿关节炎心血管事件(RA-CEs)与中医证型的相关性。**方法** 采用横断面研究, 选取自全国122家中心共6713例类风湿关节炎(RA)患者, 通过填写问卷调查, 收集患者的姓名、性别、年龄、身高、体重、病程等一般资料信息; 根据患者四诊信息辨证分为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血两虚证、肝肾不足证、气阴两虚证8种证型; 根据心血管事件的发生情况分为发生组和未发生组; 记录病情评估资料及实验室检查指标。组间差异性检验分析RA-CEs发生的可能危险因素, 并采用二元Logistic回归分析中医证型与RA-CEs的相关性。**结果** 6713例RA患者中发生组256例, 未发生组6457例。两组患者在身高、性别、失眠、食欲、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)、尿素(UREA)、肌酐(CREA)和空腹血糖(GLU)方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的中医证型比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。发生组患者的病程更长、体重及年龄更大, 疾病活动度(DAS-28)评分、疼痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC)、健康问卷评分(HAQ)评分、视觉模拟评分法(VAS)评分、心烦不安、疲乏症状更严重, 红细胞沉降率(ESR)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、D-二聚体(D-Dimer)更高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)更低($P<0.05$)。证型分布显示, 湿热痹阻证在两组患者中均占比最高, 且在发生组中占比更高。Logistic回归分析显示, RA-CEs发生与湿热痹阻证密切相关 [$OR=5.937$, 95% CI (4.434, 7.949), $P<0.001$]。**结论**

RA-CEs的发生与中医证型相关, 湿热痹阻证型发生心血管事件的概率是非湿热痹阻证的5.937倍。

[关键词] 类风湿关节炎; 心血管事件; 湿热痹阻证; 风险预测

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、全身性的自身免疫性疾病, 在疾病的进展过程中有近80%的RA患者伴随并发症的发生^[1]。其中, 心血管疾病是RA常见的并发症, 且是RA患者死亡的主要原因之一^[2]。早期发现和预防心血管事件的发生是目前困扰临床的重要问题。中医证候与疾病的发生和发展密不可分, 辨证论治是中医药诊疗过程的关键环节。本团队在多年的研究中发现湿热痹阻证是活动期RA的核心证候, 且

贯穿疾病始终^[3], 但其是否参与了类风湿关节炎心血管事件(rheumatoid arthritis cardiovascular events, RA-CEs)发生的进程尚不明确。因此, 本研究拟基于团队前期构建的全国多中心临床数据库^[4], 以RA-CEs发生为结局指标, 通过组间差异性检验和Logistic二元回归分析不同中医证型与RA-CEs发生的相关性及可能的危险因素, 以期为临床工作提供依据, 发挥中医药未病先防的优势。本研究已通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审查批准(批件号: 2019-073-KY-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照2010年美国风湿病学会

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——中医药临床循证研究专项(HLCMHPP2023087); 国家自然科学基金(82230121)

✉ 通讯作者: doctorjq@126.com

(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)修订的RA分类标准^[5];心血管事件(包括心肌炎、心包炎、心内膜炎、瓣膜病)的诊断由具有临床经验的中级以上医师根据国内外指南^[6-9]中相关诊断标准进行判定。

中医辨证标准参照中华中医药学会《类风湿关节炎病症结合诊疗指南》^[10]中8个中医证型,分别为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血两虚证、肝肾不足证、气阴两虚证。

1.2 纳入标准

1)符合RA西医诊断标准及中医辨证标准,年龄>18岁;2)签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并有恶性肿瘤、血液病、严重的感染性疾病等其他重大疾病者;2)妊娠期、哺乳期女性;3)患者的一般资料、检验指标及病情病史等资料变量总数缺如大于20%。

1.4 一般资料

收集2019年1月1日至2022年12月31日就诊于中国中医科学院广安门医院、云南省中医院、广东省中医院、安徽中医药大学第一附属医院等全国122家中心确诊为RA的患者6713例。

2 方法

2.1 调查方法

采用横断面调查研究,通过填写问卷调查,收集患者的姓名、性别、年龄、身高、体重、病程等一般资料信息。病情病史由首诊医师进行判定,如心血管事件的发生情况、疾病活动度评分(DAS-28)^[11]、压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC)、健康问卷评分(HAQ)^[12]、视觉模拟评分(VAS)^[13]、疲乏、食欲、心烦不安和失眠等。中医证型由两名中级以上中医师根据患者的症状、舌脉等共同判定。实验室检查从就诊时的化验单上获取,包括白

细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)、尿素(UREA)、肌酐(CREA)、空腹血糖(GLU)、D-二聚体(D-Dimer)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

2.2 中医证型与RA-CEs的相关性分析

以是否发生心血管事件为结局指标,以证型为自变量,并且校正组间差异有统计学意义的基线资料,构建Logistics回归模型,应用Bonferroni校正显著性水平阈值,验证RA-CEs发生是否与中医证型相关。

2.3 统计学方法

使用R 4.2.0和SPSS 16.0软件进行数据分析,对于缺失数据采用多重插补法进行插补。计量资料经过正态性检验,均不服从正态分布,采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,并使用Logistics回归进行组间比较;分类变量以n(%)表示,采用卡方检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

6713例RA患者中RA-CEs患者256例(发生组),单纯RA患者(未发生组)6457例。表1示,两组患者性别、身高比较差异无统计学意义($P>0.05$);与未发生组比较,发生组患者年龄更大、体重更重、病程更长($P<0.05$)。

3.2 两组患者病情评估资料比较

表2示,与未发生组患者比较,发生组患者的DAS-28、TJC、SJC、HAQ、VAS、心烦不安和疲乏更加严重($P<0.05$)。两组患者在失眠、食欲方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组类风湿关节炎患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data of patients with rheumatoid arthritis in the two groups

项目	未发生组 (6457例)	发生组 (256例)	P值
性别/例 (%)			0.185
女	5492 (85.05)	210 (82.03)	
男	965 (14.95)	46 (17.97)	
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	60.00 (52.00, 69.00)	67.00 (57.00, 74.00)	<0.001
身高/cm, $M(Q_1, Q_3)$	160.00 (158.00, 165.00)	160.00 (158.00, 166.00)	0.846
体重/kg, $M(Q_1, Q_3)$	60.00 (52.00, 65.00)	60.00 (53.00, 68.00)	0.047
病程/月, $M(Q_1, Q_3)$	57.00 (16.00, 129.00)	103.00 (24.00, 186.50)	<0.001

表2 两组类风湿关节炎患者病情评估资料比较

Table 2 Comparison of condition assessment data of patients with rheumatoid arthritis in the two groups

项目	未发生组 (6457 例)	发生组 (256 例)	P 值
DAS-28/分, $M(Q_1, Q_3)$	5.18 (3.97, 6.27)	6.24 (5.49, 7.00)	<0.001
TJC/个, $M(Q_1, Q_3)$	8.00 (3.00, 14.00)	12.00 (8.00, 16.00)	<0.001
SJC/个, $M(Q_1, Q_3)$	6.00 (2.00, 12.00)	12.00 (8.00, 16.00)	<0.001
HAQ/分, $M(Q_1, Q_3)$	0.63 (0.00, 1.13)	1.13 (0.75, 2.00)	<0.001
VAS/分, $M(Q_1, Q_3)$	5.00 (2.50, 6.50)	5.55 (4.10, 7.00)	<0.001
失眠/例 (%)			0.838
没有	2091 (32.38)	89 (34.77)	
偶尔	3364 (52.10)	129 (50.39)	
时常	894 (13.85)	33 (12.89)	
总是	108 (1.67)	5 (1.95)	
食欲/例 (%)			0.363
很好	3309 (51.25)	129 (50.39)	
有点差	2564 (39.71)	96 (37.50)	
很差	520 (8.05)	28 (10.94)	
一点胃口没有	64 (0.99)	3 (1.17)	
心烦不安/例 (%)			0.035
没有	2664 (41.26)	106 (41.41)	
偶尔	2521 (39.04)	84 (32.81)	
时常	1008 (15.61)	56 (21.88)	
总是	264 (4.09)	10 (3.90)	
疲乏/例 (%)			<0.001
无	2722 (42.16)	92 (35.94)	
有疲乏	2929 (45.36)	110 (42.97)	
很疲乏	746 (11.55)	53 (20.70)	
非常疲乏	60 (0.93)	1 (0.39)	

注: DAS-28, 疾病活动度评分; TJC, 疼痛关节数; SJC, 肿胀关节数; HAQ, 健康问卷评分; VAS, 视觉模拟评分。

3.3 两组患者中医证型分布情况比较

表3示, 两组患者中医证型分布比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。其中湿热痹阻证在两组患者中占比均较大, 且湿热痹阻证在发生组患者中的比例更高, 提示湿热痹阻证可能与RA-CEs的发生相关。

表3 不同中医证型在两组类风湿关节炎患者中分布情况比较

Table 3 Comparison of the distribution of traditional Chinese medicine syndrome of patients with rheumatoid arthritis in the two groups [例 (%)]

证型	未发生组(6457例)	发生组(256例)	P 值
湿热痹阻证	1990 (30.82)	179 (69.92)	<0.001
寒湿痹阻证	1295 (20.06)	12 (4.69)	<0.001
风湿痹阻证	1187 (18.38)	18 (7.03)	<0.001
痰瘀痹阻证	469 (7.26)	14 (5.47)	<0.001
瘀血阻络证	155 (2.40)	4 (1.56)	<0.001
肝肾不足证	1000 (15.49)	25 (9.77)	<0.001
气阴两虚证	153 (2.37)	3 (1.17)	<0.001
气血两虚证	208 (3.22)	1 (0.39)	<0.001

3.4 两组患者实验室检查指标比较

表4示, 与未发生组比较, 发生组患者的ESR、LDL-C、TC、TG、D-Dimer升高, HDL-C降低 ($P<0.05$)。两组患者WBC、HGB、PLT、RF、CCP、ALT、AST、GGT、UREA、CREA、GLU 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 中医证型与RA-CEs发生的回归分析结果

本研究以RA-CEs发生为结局进行了二项逻辑回归分析, 并且校正了基线分析中组间存在阳性差异的指标。表5示, 以湿热痹阻证为参考, 经过Bonferroni校正所有协变量之后, 寒湿痹阻证、风湿痹阻证、痰瘀痹阻证、肝肾不足证、气血两虚证是RA-CEs发生的保护因素 ($P<0.00625$); 气阴两虚证和瘀血阻络证经过Bonferroni校正后不存在显著性差异, 考虑到这两个证型纳入的病例数均较少, 且P值介于0.00625~0.05之间, 提示气阴两虚证和瘀血阻络证是RA-CEs发生的相对保护因素。

表 4 两组类风湿关节炎患者实验室检查指标比较

Table 4 Comparison of laboratory examination indexes of patients with rheumatoid arthritis in the two groups [$M(Q_1, Q_3)$]

项目	未发生组 (6457 例)	发生组 (256 例)	P 值
WBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	6.30 (5.05, 7.86)	6.45 (4.98, 8.43)	0.400
HGB/ $g \cdot L^{-1}$	123.00 (111.00, 133.00)	120.00 (110.00, 134.25)	0.530
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	251.00 (203.00, 309.00)	259.50 (202.75, 326.00)	0.184
ESR/ $mm \cdot h^{-1}$	31.00 (16.00, 58.00)	45.00 (22.00, 73.00)	<0.001
RF/IU $\cdot L^{-1}$	96.50 (28.00, 269.00)	128.25 (33.25, 309.73)	0.085
CCP/IU $\cdot ml^{-1}$	154.80 (28.40, 435.31)	134.93 (24.15, 437.08)	0.631
ALT/U $\cdot L^{-1}$	15.00 (11.00, 23.00)	14.19 (10.00, 25.00)	0.863
AST/U $\cdot L^{-1}$	19.00 (15.00, 25.00)	19.00 (15.00, 27.00)	0.273
GGT/U $\cdot L^{-1}$	20.00 (13.00, 35.00)	21.00 (14.00, 37.92)	0.196
UREA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	4.80 (3.80, 6.07)	4.96 (3.98, 6.11)	0.504
CREA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	55.00 (46.90, 65.12)	55.10 (46.82, 65.00)	0.978
D-Dimer/ $ng \cdot ml^{-1}$	75.40 (3.46, 128.93)	90.37 (10.97, 194.89)	0.028
TC/ $mmol \cdot L^{-1}$	4.50 (3.80, 5.25)	4.69 (4.00, 5.46)	0.003
TG/ $mmol \cdot L^{-1}$	1.18 (0.84, 1.65)	1.28 (0.94, 1.79)	0.004
HDL-C/ $mg \cdot L^{-1}$	1.35 (1.10, 1.67)	1.25 (1.00, 1.48)	<0.001
LDL-C/ $mg \cdot L^{-1}$	2.62 (2.08, 3.17)	2.84 (2.39, 3.33)	<0.001
GLU/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	5.10 (4.60, 5.80)	5.10 (4.60, 5.70)	0.606

注：WBC，白细胞计数；HGB，血红蛋白；PLT，血小板；ESR，红细胞沉降率；RF，类风湿因子；CCP，抗环瓜氨酸抗体；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，门冬氨酸氨基转移酶；GGT，谷氨酰转移酶；UREA，尿素；CREA，肌酐；D-Dimer，D-二聚体；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；GLU，空腹血糖。

表 5 8 种中医证型参与类风湿关节炎心血管事件发生的回归分析结果

Table 5 Regression analysis of eight traditional Chinese medicine syndromes involved in cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients

证型	模型 1: $OR(95\%CI)$	P 值	模型 2: $OR(95\%CI)$	P 值
湿热痹阻证	参考		参考	
寒湿痹阻证	0.103 (0.057, 0.186)	<0.001	0.097 (0.053, 0.177)	<0.001
风湿痹阻证	0.169 (0.103, 0.275)	<0.001	0.213 (0.128, 0.354)	<0.001
痰瘀痹阻证	0.332 (0.191, 0.577)	0.009	0.245 (0.137, 0.438)	<0.001
瘀血阻络证	0.287 (0.105, 0.783)	0.015	0.278 (0.096, 0.806)	0.018
肝肾不足证	0.278 (0.182, 0.425)	<0.001	0.177 (0.112, 0.281)	<0.001
气阴两虚证	0.218 (0.069, 0.690)	0.010	0.224 (0.068, 0.738)	0.014
气血两虚证	0.053 (0.007, 0.383)	0.004	0.048 (0.007, 0.348)	0.003

注：Bonferroni 校正后， $P<0.00625$ 被认为有显著差异；模型 1 未调整任何变量；模型 2 调整了年龄、体重、病程、心烦不安、疲乏、疾病活动度评分、疼痛关节数、肿胀关节数、健康问卷评分、视觉模拟评分、血沉、D-二聚体、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇变量。

3.6 湿热痹阻证与非湿热痹阻证参与 RA-CEs 发生的回归分析结果

进一步以湿热痹阻证为参照，进行二分类证型与 RA-CEs 的逻辑回归分析。未调整任何变量时，湿热痹阻证患者发生 RA-CEs 的概率是非湿热痹阻证患者的 5.218 倍 [$OR=5.218$ ， $95\%CI(4.434, 7.949)$ ， $P<0.001$]。校正所有协变量（年龄、体重、病程、心烦不安、疲乏、DAS-28、SJC、TJC、HAQ、VAS、ESR、D-Dimer、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C）之后，湿热痹阻证患者发生 RA-CEs 的概

率是非湿热痹阻证患者的 5.937 倍 [$OR=5.937$ ， $95\%CI(4.434, 7.949)$ ， $P<0.001$]，提示湿热痹阻证与 RA-CEs 发生密切相关。

4 讨论

RA 是一种常见的自身免疫疾病，目前尚无法完全治愈，降低疾病活动、延缓并发症的出现及提高生活质量是目前的主要诊疗目标^[14]。作为一种炎症性免疫性疾病，RA 患者普遍存在不同程度的异常炎症反应，可能引起脂质代谢异常、心肌纤维化、血管硬化及斑块形成等，导致心血管事件的发

生^[15-16]。中医学秉持“既病防变”和“未病先防”的理念，对于疾病的预防和早期治疗有独特的优势，探究 RA-CEs 好发的中医证型及相关危险因素有助于 RA 并发症的预防。

RA-CEs 属中医学“心痹”“脉痹”范畴。《素问·痹论篇》中提到“心痹者，脉不通，烦则心下鼓”“脉痹不已，复感于邪，内舍于心”，指出心痹主要是由于心气痹阻，血脉瘀滞，邪气内扰于心，所以常伴有心烦、心悸等症状。本次研究发现，与未发生 RA-CEs 的 RA 患者比较，RA-CEs 患者更容易发生心烦不安、疲乏等症状。疲乏可能与心气痹阻，血流不畅，心血不荣，神失所养所致，如《三因极一病证方论》所言：“大抵痹之为病……在骨则重而不举，在脉则血凝不流”。本研究发现，RA-CEs 发生与湿热痹阻证密切相关，究其原因可能是患者素嗜肥甘厚味之品，或饮酒成癖，或免疫抑制剂、生物制剂等损伤脾胃，致运化失司，生湿化热，湿热上犯胸中，阻遏胸阳，气机失畅，发为心痹。《儒门事亲》云：“夫膏粱之人……酒食所伤，胀闷痞膈，酢心。”《诸病源候论》亦云：“邪积而不去，则时害饮食，心里如满，蕴蕴而痛，是谓之心痹。”因此，调节 RA 患者的湿热体质可能是预防 RA-CEs 发生的潜在治疗方式。

现代研究^[17]显示，湿热证型与 RA 的炎症风暴密不可分，免疫微环境调控下的炎症状态是 RA 发病的关键病因。持续存在的炎症反应可能会引起血管内皮功能障碍、脂质代谢异常和动脉粥样硬化等，导致 RA-CEs 的发生^[18-19]。在 RA 的免疫微环境中，T 细胞、B 细胞在招募和激活白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等促炎细胞因子的同时，产生血清脂蛋白 α 和血浆纤维蛋白原等介质，诱导冠状动脉钙化及斑块形成^[20]。另有研究发现，疾病活动度和全身炎症是炎症性关节病最常见的非传统心血管危险因素^[21]，RA 患者的临床疾病活动指数每降低 10%，心血管事件的风险相应的降低 21%^[22]，而重要炎症指标 ESR 与颈动脉内膜中层厚度、斑块形成和冠状动脉硬化等呈正相关^[23]。本次研究中，RA-CEs 患者的炎症指标如 ESR，疾病活动度相关指标如 DAS-28、TJC、SJC、HAQ、VAS 均不同程度高于未发生 RA-CEs 的患者，侧面证实高疾病活动度和炎症状态是 RA-CEs 发生的危险因素，降低疾病活动度及改善炎症反应可能是预防 RA-CEs 发生的有效手段。

脂质在能量供应、储存、细胞膜构建和信号转

导中发挥重要作用，脂质代谢异常与心血管疾病的 关系密不可分，而炎症状态的持续存在会导致脂质代谢的异常^[24]。研究^[25]表明，ESR 水平与 HDL-C 浓度呈负相关，与 LDL-C 呈正相关。RA 炎症状态下，关节局部产生的 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子可通过肝细胞表面低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的表达来促进 LDL-C 的代谢；而 TNF- α 和 IL-1 能够抑制肝脏中载脂蛋白 A1 (APOA1) 的产生，从而抑制 HDL-C 的生成^[26]。APOA1 是 HDL-C 中的主要功能和结构蛋白，参与 TC 逆向转运和抗炎的过程，可以延缓动脉粥样硬化的进展^[27]。当 APOA1 表面的对氧磷酶 1 (PON-1) 活性降低时，HDL-C 抗氧化能力减弱，导致冠心病等心血管事件的发生^[28]。作为心血管疾病的常规危险因素，TC 和 TG 与颈动脉内膜中层厚度及冠状动脉钙化之间存在一致性，且慢性炎症会大大增加动脉粥样硬化的风险^[29]。遗传学研究表明，TG 水平与 C 反应蛋白存在水平多效性，与多效性基因 N-乙酰转移酶 2/含 pleckstrin 和 Sec7 域 3 (NAT2/PSD3)、脂肪酸去饱和酶 2/脂肪酸去饱和酶 1 (FADS2/FADS1)、淋巴细胞特异连接蛋白 (SH2B3) 和碳水化合物脱乙酰酶 (YDJC) 等有关^[30]。一项前瞻性队列研究^[31]发现，TC 负荷能力的变化与 RA 患者斑块形成、动脉粥样硬化及心血管风险呈剂量依赖性相关。D-Dimer 作为一种能代表体内高凝状态的纤维蛋白降解产物，相较于健康人群，在风湿病患者中的浓度显著升高，且与病程、炎症标志物等密切相关^[32]。本研究中，RA-CEs 患者的 LDL-C、TG、TC、D-Dimer 实验室指标升高更加明显，HDL-C 值更低，与以上研究结果一致。

本次通过对全国多中心大样本的横断面研究，以 RA 患者是否发生心血管事件为结局指标，对基线资料、中医证型、病情活动度、实验室检查等进行分析，发现 RA-CEs 发生与否与中医证型存在一定关联。其中，湿热痹阻证 RA 患者发生心血管事件的概率是非湿热痹阻证的 5.937 倍，且与年龄、体重、病程、心烦不安、疲乏、DAS-28、TJC、SJC、HAQ、VAS、ESR、D-Dimer、TC、TG、LDL-C、HDL-C 等因素相关。本研究虽然纳入了大量的样本，且严格控制纳入及排除标准，但纳入的临床及实验室指标仍不够全面，同时湿热痹阻证诱发 RA-CEs 发生的机制亦有待进一步分析和挖掘。

参考文献

- [1] PARODI M, BENSI L, MAIO T, et al. Comorbidities in rheumatoid arthritis: analysis of hospital discharge records

- [J]. *Reumatismo*, 2005, 57(3): 154–160.
- [2] FIGUS FA, PIGA M, AZZOLIN I, et al. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102776.
- [3] 张富渊, 姜泉, 王瑶, 等. 类风湿关节炎患者功能状态与湿热痹阻证候的相关性研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(6): 820–825.
- [4] GONG X, LIU WX, 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. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154236.
- [5] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580–1588.
- [6] MARON BJ, UDELSON JE, BONOW RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology [J]. *Circulation*, 2015, 132(22): e273–e280.
- [7] IMAZIO M, BRUCATO A, DI TANO G, et al. Decision-making issues in the clinical management of pericarditis. A statement of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018, 19(4): 248–259.
- [8] HABIB G, LANCELLOTTI P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(44): 3075–3128.
- [9] INCE H, ZEUS T. Heart valve disease: update ESC guideline 2017 [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018, 143(24): 1765–1769.
- [10] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1794–1800.
- [11] FELSON D, LACAILLE D, LAVALLEY MP, et al. Re-examining remission definitions in rheumatoid arthritis: considering the 28-joint disease activity score, C-reactive protein level and patient global assessment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 4–7.
- [12] BRUCE B, FRIES JF. The health assessment questionnaire (HAQ) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S14–S18.
- [13] CADER MZ, FILER A, HAZLEHURST J, et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 949–955.
- [14] FLEISCHMANN R, CURTIS JR, CHARLES-SCHOEMAN C, et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(9): 1130–1141.
- [15] TONG X, SHEN CY, JEON HL, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients treated with targeted synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: a multi-centre cohort study [J]. *J Intern Med*, 2023, 294(3): 314–325.
- [16] RESTIVO V, CANDILORO S, DAIDONE M, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(1): 102925.
- [17] 张富渊, 姜泉, 李达, 等. 清热活血方药重塑类风湿关节炎骨免疫微环境的研究思路 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(10): 999–1003, 1007.
- [18] CHARLES-SCHOEMAN C, BUCH MH, DOUGADOS M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 119–129.
- [19] MURPHY L. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis [J]. *Br J Nurs*, 2022, 31(4): 190–192.
- [20] MARADIT-KREMERS H, NICOLA PJ, CROWSON CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(3): 722–732.
- [21] CASTANEDA S, VICENTE-RABANEDA EF, GARCIA-CASTANEDA N, et al. Unmet needs in the management of cardiovascular risk in inflammatory joint diseases [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(1): 23–36.
- [22] SOLOMON DH, REED GW, KREMER JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1449–1455.
- [23] DEL RINCON I, POLAK JF, O'LEARY DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1118–1123.
- [24] DEBOSE-BOYD RA. Significance and regulation of lipid metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 81: 97.

- doi: 10.1016/j.semcd.2017.12.003.
- [25] GAN L, HE Y, LIU L, et al. Association of serum lipids with autoantibodies and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients [J]. Clin Chim Acta, 2018, 486: 282–290. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.028.
- [26] YAN J, YANG S, HAN L, et al. Dyslipidemia in rheumatoid arthritis: the possible mechanisms [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1254753. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254753.
- [27] SU X, PENG D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 128–135. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.015.
- [28] ERRE GL, BASSU S, GIORDO R, et al. Association between paraoxonase/arylesterase activity of serum PON-1 enzyme and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(12): 2317.
- [29] FATIMA J, SHUKLA V, SIDDIQI Z, et al. Cardiovascular risk markers (computed tomography-coronary artery calcium and carotid intima-media thickness) in patients with rheumatoid arthritis and controls [J]. Med Int (Lond), 2024, 4(5): 52.
- [30] KASHER M, CHERNY SS, GROUP CIW, et al. Exploring potential shared genetic influences between rheumatoid arthritis and blood lipid levels [J]. Atherosclerosis, 2022, 363: 48–56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.006.
- [31] KARPOUZAS GA, PAPOTTI B, ORMSETH SR, et al. Changes in serum cholesterol loading capacity are linked to coronary atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis [J]. RMD Open, 2024, 10(4): e004991.
- [32] ZINELLU A, MANGONI AA. A systematic review and meta-analysis of the association between the D-dimer and rheumatic diseases [J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(7): e1349.

Correlation Between Cardiovascular Events and Traditional Chinese Medicine Syndrome in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study

ZHANG Fuyuan, JIANG Quan, LI Jun, YANG Yuchen, MA Xieli, CHANG Tian, XIA Congmin, WANG Jian, GONG Xun

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

ABSTRACT Objective To explore the correlation between the occurrence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis (RA) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome. **Methods** The cross-sectional study selected 6713 RA patients from 122 centres nationwide, in which general information such as name, gender, age, height, body weight, and course of disease were collected by completing a questionnaire; patients were classified into eight types of syndrome according to the information of their four examinations, i. e. wind-dampness obstruction syndrome, cold-dampness obstruction syndrome, dampness-heat obstruction syndrome, phlegm-stasis obstruction syndrome, stasis-blood obstructing collateral syndrome, *qi*-blood deficiency syndrome, liver-kidney insufficiency syndrome, and *qi*-yin deficiency syndrome. According to the occurrence of cardiovascular events, they were divided into the occurrence group and the non-occurrence group, and the condition assessment data and laboratory examination indexes were recorded. The test of difference between groups was used to analyse the possible risk factors for the occurrence of RA cardiovascular events, and binary logistic regression was used to analyse the correlation between TCM syndromes and RA cardiovascular events. **Results** A total of 6713 RA patients were included, including 256 cases in occurrence group and 6457 in non-occurrence group. There was no statistically significant difference between groups in terms of height, gender, insomnia, appetite, white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), platelets (PLT), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic peptide containing citrulline (CCP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), urea creatinine (CREA), and glucose (GLU) ($P > 0.05$). The TCM syndromes between groups showed significant statistic differences ($P < 0.05$). Patients in occurrence group had longer disease duration, heavier body weight, and older age; more severe conditions such as disease activity (DAS-28), number of painful joints (TJC), number of swollen joints (SJC), health questionnaire scores (HAQ), visual analog scores (VAS), restlessness, and fatigue; higher blood sedimentation rate (ESR), low-density lipoprotein (LDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), D-Dimer, and lower high-density lipoprotein (HDL-C) ($P < 0.05$). The distribution of syndrome types showed that dampness-heat obstruction syndrome accounted for the largest proportion of patients in both groups and was higher in RA cardiovascular events. Logistic regression analysis showed that the occurrence of RA cardiovascular events was strongly associated with dampness-heat obstruction syndrome [$OR = 5.937$, 95% CI (4.434, 7.949), $P < 0.001$]. **Conclusion** The occurrence of RA cardiovascular events were associated with TCM syndromes, and the probability of cardiovascular events in the RA patients with dampness-heat obstruction syndrome was 5.937 times higher than patients with other TCM syndromes.

Keywords rheumatoid arthritis; cardiovascular events; dampness-heat obstruction syndrome; risk prediction

(收稿日期: 2025-01-08; 修回日期: 2025-05-22)

[编辑: 叶晨]