

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.23.010

633 例类风湿关节炎患者血液炎症指数与心血管风险的交叉滞后模型分析

彭秋伟, 姜泉✉

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(RA)患者血液炎症指数与心血管风险之间的关系,为RA患者心血管风险的管理提供依据。**方法** 回顾性收集RA患者入院和随访时(入院及随访两个时间点间隔为1年±10天)临床资料,包括入院时一般资料,入院时及随访时患者外周血中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)指标,计算血液炎症指数[包括中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指数(SIRI)]及血浆动脉粥样硬化指数(AIP)。采用交叉滞后模型,分析RA患者血液炎症指数与AIP之间的关系,并探索二者的关系在不同性别之间的差异。**结果** 共有633例RA患者纳入本研究,其中男性141例(22.27%),女性492例(77.73%),男性中吸烟、饮酒的比例以及体重指数均显著大于女性($P<0.05$)。633例患者随访时NLR、MLR、PLR、SII、SIRI水平均高于入院时($P<0.05$),而入院和随访时AIP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。女性入院时NLR、MLR、PLR、SII、SIRI、AIP水平均显著高于男性($P<0.05$)。633例患者中,NLR、MLR、PLR、SII、SIRI与AIP间均存在显著双向因果关联($P<0.05$)。基于性别分层的时间因果分析显示,女性NLR、MLR、PLR、SII与AIP均存在双向关联,AIP→SIRI之间为单向关系($P<0.05$)。男性SII与AIP之间互为因果($P<0.05$),AIP→NLR、AIP→MLR、AIP→PLR及AIP→SIRI呈单向关联($P<0.05$),SIRI与AIP无显著关联($P>0.05$)。**结论** RA患者血液炎症指数与AIP之间存在双向因果关联,可相互预测1年后各指数的变化;女性的血液炎症指数与AIP之间的因果关联性较男性更强。

[关键词] 类风湿关节炎; 心血管疾病; 风险分析; 交叉滞后模型; 炎症指数

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性炎症性关节病变为主要特征的自身免疫性疾病,其病理机制涉及广泛的免疫系统失调及炎症反应^[1]。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是RA患者最常见的死因,RA也是独立的心血管风险因素^[2]。“体脏合痹”是本团队结合现代风湿免疫病多系统受累、传变复杂多变的特点,在传承名老中医治痹学术思想、总结临床实践经验的基础上,凝练出的风湿免疫病临床防治理论^[3-4]。我们认为,“体痹及脏”与RA患者从局部关节炎

症到全身心血管损伤的演变进程高度契合。

现代研究显示,RA的炎症环境与心血管风险之间存在关联,其涉及的机制包括氧化应激、血管内皮和脂蛋白功能障碍、肽的翻译后修饰以及随后的免疫反应^[5]。血管炎症复合标志物作为评估炎症活动的指标,与RA患者的动脉粥样硬化显著相关,已被用于预测RA患者心血管风险^[6]。然而尽管慢性炎症是连接RA与CVD的核心病理桥梁,但既往绝大多数研究为横断面设计,仅能揭示炎症标志物与心血管风险指标之间的相关性,无法阐明其时间上的先后顺序与因果推断关系。血液炎症指数是否与心血管风险在纵向时间点上存在关联?交叉滞后模型(cross-lagged panel model, CLPM)是一

基金项目:国家自然科学基金(82230121);中国中医科学院科技创新工程(CI2023C019YL)

✉ 通讯作者:doctorjq@126.com

种能够探讨变量间纵向的双向因果关联的模型,通过探究研究变量是否随着时间的推移而变化,从而考查变量之间的关系^[7]。因此,本研究基于前期研究数据,采用回顾性队列研究设计和CLPM模型,从中医体痹及脏传变规律探讨RA患者血液炎症指数与其心血管风险的时序关系,为RA患者心血管风险管理提供参考。同时,依据性别分层分析,探究血液炎症指数与心血管风险的关系是否存在性别差异。本研究方案由中国中医科学院广安门医院伦理委员会审核批准(审批号:2019-073-KY-01)。

1 材料与方法

1.1 诊断标准

RA诊断标准参考参照2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)类风湿关节炎分类标准^[8],分别对受累关节情况、血清学指标、滑膜炎持续时间、急性时相反应进行评分,总得分>6分即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断标准,年龄≥18岁;2)患者具有入院和随访记录,入院及随访两个时间点间隔为1年±10天;3)前期研究时研究对象均知情同意,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并肝硬化、慢性肾功能不全、恶性肿瘤等严重的器质性病变;2)具有严重的神经精神症状或人格障碍。

1.4 剔除标准

资料收集信息不全。

1.5 研究对象

采用随机抽样方法,回顾性选取在2017年1月1日至2017年12月31日于中国中医科学院广安门医院收治的RA患者作为研究对象,共有651例患者完成数据收集。剔除随访信息不全者18例,最终633例纳入分析。所有信息均进行保密要求,仅用于本研究。

2 方法

2.1 数据收集

2.1.1 一般资料 收集入院时患者人口社会学信息(年龄、性别、体重指数)、生活行为方式(是否吸烟、是否饮酒)以及慢性病史(糖尿病、高血压病等)。

2.1.2 血液炎症指数 收集入院时及随访时患者

外周血中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板资料,计算血液炎症指数,包括中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR,即中性粒细胞/淋巴细胞)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR,即单核细胞/淋巴细胞)、血小板与淋巴细胞比值(PLR,即血小板/淋巴细胞)、全身免疫炎症指数(SII,即血小板×中性粒细胞/淋巴细胞)、全身炎症反应指数(SIRI,即中性粒细胞×单核细胞/淋巴细胞)。

2.1.3 心血管风险评估指标 收集入院时及随访时患者甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)指标,采用血浆动脉粥样硬化指数(AIP)预测心血管风险^[9], $AIP = \log TG/HDL-C$ 。

2.2 CLPM的建立

T1、T2分别代表入院时及随访时两个时间点。使用NLR、PLR、MLR、SII、SIRI构建交叉滞后面板模型,运用R 4.0.3软件建立模型,其中并发路径是说明在同一评估点的不同变量之间的相关性,稳定性路径表示在不同评估点评估的同一变量之间的相关性,而交叉滞后路径是指2个变量在不同时间点的关联。使用比较拟合指数(CFI)、Tucker-Lewis指数(TLI)、标准化均方根残差(SRM R)、近似均方根误差(RMSEA)来评估模型拟合。若 $CFI \geq 0.90$ 、 $TLI > 0.900$ 、 $SRMR < 0.800$ 且 $RMSEA < 0.060$ 代表模型拟合良好。由Fisher's Z检验路径系数之间的差异。再按性别进行分层分析。

2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0及R 4.0.3软件进行统计学分析。定量资料符合正态分布的采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用t检验;不符合正态分布的采用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]描述,采用Mann-Whitney U检验;定性资料用频数(%)描述,采用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 患者一般资料

633例患者中男性141例(22.27%),女性492例(77.73%);平均年龄(56.16 ± 15.63)岁;平均体重指数(22.57 ± 3.88) $kg \cdot m^{-2}$;其中吸烟者213例(33.65%),饮酒者161例(25.43%);合并糖尿病者43例(6.79%),合并高血压病者215例(33.97%)。表1示,不同性别患者中糖尿病病史、高血压病病史患者比例及年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),男性中吸烟、饮酒的比例以及体重指数均显著大于女性($P < 0.05$)。

表 1 类风湿关节炎不同性别患者基线一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of different genders of patients with rheumatoid arthritis

项目	男性（141 例）	女性（492 例）	Z 值	P 值
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$	56.06±16.70	56.19±15.33	-0.091	0.927
体重指数/kg·m ⁻² ， $\bar{x}\pm s$	23.22±3.29	22.39±4.02	2.246	0.025
吸烟/例（%）	59（41.84）	154（31.30）	5.456	0.019
饮酒/例（%）	46（32.62）	115（23.37）	4.944	0.026
合并糖尿病/例（%）	6（4.26）	37（7.52）	1.845	0.174
合并高血压病/例（%）	44（31.21）	171（34.76）	0.616	0.433

3.2 患者入院及随访时血液炎症指数及 AIP 结果

3.2.1 633 例患者入院及随访时血液炎症指数及 AIP 结果 表 2 示，随访时患者 NLR、MLR、PLR、SII、SIRI 水平均高于入院时，差异有统计学差异 ($P<0.05$)，而入院和随访时 AIP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2.2 不同性别患者入院时血液炎症指数及 AIP 水平比较 表 3 示，女性入院时 NLR、MLR、PLR、SII、SIRI、AIP 水平均显著高于男性，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.3 患者血液炎症指数与 AIP 之间交叉滞后路径分析

3.3.1 633 例患者整体分析结果 在整体人群中，对 NLR、MLR、PLR、SII、SIRI 和 AIP 之间进行交

叉滞后分析，调整变量性别、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压病、年龄、体重指数。所有模型的结果 CFI=1.000、TLI=1.000、RMSEA=0、SRMR=0，表明交叉滞后模型的稳定性较好。表 4 示，NLR、MLR、PLR、SII、SIRI 与 AIP 间均存在显著双向因果关联，且之间有显著差异 ($P<0.05$)。

3.3.2 不同性别患者分层分析结果 表 5 示，女性 NLR ($T1\leftrightarrow T2$: $\beta=0.033/0.126$)、MLR ($T1\leftrightarrow T2$: $\beta=0.018/0.374$)、PLR ($T1\leftrightarrow T2$: $\beta=0.019/0.417$)、SII ($T1\leftrightarrow T2$: $\beta=0.022/0.284$) 与 AIP 均存在双向关联 ($P<0.05$)；AIP→SIRI ($\beta=0.295$, $P<0.05$) 之间为单向关系。男性 SII 与 AIP 之间互为因果 ($T1\leftrightarrow T2$: $\beta=0.014/0.220$, $P<0.05$)；

表 2 633 例类风湿关节炎患者入院及随访时血液炎症指数及 AIP 水平比较

Table 2 Comparison of blood inflammatory indicators and AIP levels at admission and follow-up in 633 patients with rheumatoid arthritis

[M (P ₂₅ , P ₇₅)]				
项目	入院时	随访时	Z 值	P 值
NLR	2.21 (1.19, 3.16)	2.98 (2.04, 3.90)	-8.915	<0.0001
MLR	0.28 (0.16, 0.44)	0.57 (0.41, 0.77)	-19.029	<0.0001
PLR	160.65 (111.64, 208.75)	167.36 (119.71, 220.73)	-2.437	0.0148
SII	552.95 (345.73, 795.37)	662.78 (447.64, 891.72)	-6.305	<0.0001
SIRI	1.30 (0.75, 1.92)	1.46 (0.90, 2.08)	-3.640	0.0003
AIP	-0.03 (-0.22, 0.19)	-0.01 (-0.20, 0.22)	-1.874	0.0609

注：NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；MLR，单核细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板与淋巴细胞比值；SII，全身免疫炎症指数；SIRI，全身炎症反应指数；AIP，血浆动脉粥样硬化指数。

表 3 类风湿关节炎不同性别患者入院时血液炎症指数及 AIP 水平比较

Table 3 Comparison of blood inflammatory indicators and AIP levels at admission in patients with rheumatoid arthritis of different genders

[M (P ₂₅ , P ₇₅)]				
项目	男性（141 例）	女性（492 例）	Z 值	P 值
NLR	2.05 (0.95, 3.07)	2.28 (1.31, 3.22)	-2.412	0.016
MLR	0.26 (0.13, 0.37)	0.29 (0.17, 0.45)	-2.091	0.035
PLR	149.69 (107.55, 190.28)	164.93 (114.35, 211.44)	-2.042	0.041
SII	507.31 (325.04, 654.73)	573.51 (349.72, 813.39)	-2.499	0.012
SIRI	1.09 (0.66, 1.91)	1.37 (0.80, 1.92)	-2.072	0.038
AIP	-0.10 (-0.21, 0.07)	<0.01 (-0.22, 0.22)	-2.346	0.019

注：NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；MLR，单核细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板与淋巴细胞比值；SII，全身免疫炎症指数；SIRI，全身炎症反应指数；AIP，血浆动脉粥样硬化指数。

表4 633例类风湿关节炎患者中血液炎症指数与AIP的交叉滞后路径分析结果

Table 4 Cross-lagged panel model analysis of blood inflammatory indicators and AIP in 633 patients with rheumatoid arthritis

项目	交叉系数 (β)	P值
NLR-AIP	0.034	<0.0001
AIP-NLP	0.121	0.0027
MLR-AIP	0.018	0.0010
AIP-MLR	0.397	<0.0001
PLR-AIP	0.016	0.0047
AIP-PLR	0.367	<0.0001
SII-AIP	0.021	<0.0001
AIP-SII	0.270	<0.0001
SIRI-AIP	0.017	0.0008
AIP-SIRI	0.252	<0.0001

注：NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；MLR，单核细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板与淋巴细胞比值；SII，全身免疫炎症指数；SIRI，全身炎症反应指数；AIP，血浆动脉粥样硬化指数。

AIP→NLR (β=0.127)、AIP→MLR (β=0.475)、AIP→PLR (β=0.243) 及 AIP→SIRI (β=0.126) 呈单向关联 (P<0.05)；SIRI 与 AIP 无显著关联 (P>0.05)。

表5 类风湿关节炎不同性别患者血液炎症指数与AIP的交叉滞后路径分析结果

Table 5 Cross-lagged panel model analysis of blood inflammatory indicators and AIP in patients with rheumatoid arthritis of different genders

项目	男性 (141例)		女性 (492例)	
	交叉系数 (β)	P值	交叉系数 (β)	P值
NLR-AIP	0.037	0.0092	0.033	<0.0001
AIP-NLP	0.127	0.0392	0.126	0.0095
MLR-AIP	0.018	0.1979	0.018	0.0024
AIP-MLR	0.475	<0.0001	0.374	<0.0001
PLR-AIP	0.007	0.6084	0.019	0.0013
AIP-PLR	0.243	0.0001	0.417	<0.0001
SII-AIP	0.014	<0.0001	0.022	<0.0001
AIP-SII	0.220	<0.0001	0.284	<0.0001
SIRI-AIP	0.017	0.1731	0.017	0.0014
AIP-SIRI	0.126	0.0701	0.295	<0.0001

注：NLR，中性粒细胞与淋巴细胞比值；MLR，单核细胞与淋巴细胞比值；PLR，血小板与淋巴细胞比值；SII，全身免疫炎症指数；SIRI，全身炎症反应指数；AIP，血浆动脉粥样硬化指数。

4 讨论

RA患者是CVD的高危人群，其风险较普通人群显著增高，CVD已成为RA患者最主要的死亡原因^[10]。一项横断面研究^[6]证实，RA患者中NLR、

MLR、PLR和SIRI指数与系统性冠状动脉风险评估呈显著正相关，提示这些指标可能作为RA相关心血管疾病的潜在诊断标志物。另有研究^[11]基于美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库回顾性队列研究进一步分析了炎症指数与RA心血管死亡率之间的关系，发现SIRI水平与RA患者心血管死亡率之间呈非线性正相关，亚组分析显示女性患者或高体重指数的患者中，SIRI与死亡率之间存在更明显的关联。以上研究一致提示系统性炎症在CVD发生发展中具有关键作用。因此，有效控制炎症不仅是改善关节症状的核心目标，更是降低心血管风险的关键干预路径。

本研究结果显示，NLR、MLR、PLR、SII、SIRI与AIP间均存在显著的双向因果时序关系，即入院时NLR、MLR、PLR、SII、SIRI水平升高导致随访时RA患者AIP水平升高，反之亦然。依据性别分层分析，NLR、MLR、PLR、SII与AIP均存在显著的性别差异，女性中NLR、MLR、PLR、SII与AIP均存在双向因果关联，AIP→SIRI之间为单向关系。男性中SII与AIP之间存在双向因果关联，而AIP与NLR、MLR、PLR之间仅呈单向关联，SIRI与AIP无显著关联。结果证实，在不同性别之间，SII与AIP之间仍然存在因果关联，但男性和女性RA患者可能存在不同的“炎症-代谢”病理生理主导模式。这些发现将RA与CVD共病的认识从“相关性”推向“因果性”，为未来开展早期干预和基于性别的风险分层管理提供了关键的证据。

本研究结果亦显示，女性占比77.73%，男性占比22.27%，女性患者显著多于男性，并且女性的血液炎症指数与AIP之间的因果关联性较男性更强。有研究显示，在RA患者中，女性的发病率约为男性的3倍，且疾病活动评分(DAS28)及骨破坏程度显著高于男性患者^[12-13]，这一性别差异特征在RA心血管风险评估中同样值得关注。一项历时10年的前瞻性随访研究^[14]证实，女性在RA心血管高危风险组中占绝大多数(80%)，这与本研究结果一致。但也有研究^[15]发现，RA女性患者的血管内皮功能显著优于男性患者。分析其原因，一方面由于女性雌激素的保护，绝经后女性接受雌激素替代治疗可显著改善血管内皮功能，同时降低促炎性细胞黏附分子的水平^[16]；另一方面，女性血管系统对一氧化氮介导的血管舒张通路具有更高的敏感性，这可能是其维持血管反应性的重要分子基础^[17]。RA患者CVD风险的性别差异仍需进一步的

研究,以便更好地进行基于性别分层的 RA 患者 CVD 分层管理。

从中医理论角度,早在《素问·痹论篇》指出痹病及心的传变过程,曰:“脉痹不已,复感于邪,内舍于心,为心痹”,可见外邪乘虚客于五体,久痹化瘀,内侵于心,遂成心痹。《素问·痹论篇》又云:“痹在于脉则血凝而不流”“心痹者,脉不通”,瘀阻经脉气血,久病入络,“瘀”既是 RA 合并 CVD 主要病因,也是贯穿 RA 合并 CVD 病程始终的病理产物,瘀阻脉络是 RA 合并 CVD 的核心病机。邪热炽盛是 RA 炎症活动的主要病机,邪气留滞,筋脉气机不畅,郁积化热,而出现关节肿痛、皮色发红等热象^[18]。《圣济总录》言:“盖脏腑壅热,复遇风、寒、湿三气至,客搏经络,留而不行,阳遭其阴,故痹然而热闷也。”若失治误治致邪热未解,热毒留于经络、关节,血脉痹阻,瘀热相搏,终致骨损残疾^[19]。因此,“热”为 RA 之变,“瘀”为 RA 之终,瘀热相辅相成,互为因果。我们认为,本研究中患者的血液炎症指数升高,正是中医“邪热炽盛”的微观表现,而 AIP 所代表的动脉粥样硬化,则是血脉瘀阻所致“瘀”象的病理体现。热灼津血,耗气伤阴,导致血液凝滞,与本项研究中血液炎症指数升高会导致 AIP 升高的结论相合,即炎症驱动动脉粥样硬化进程。瘀血阻滞气机,郁积日久则化热,与动脉粥样硬化指数可以预测血液炎症指数升高的结果相合,即动脉粥样硬化反馈性加剧炎症。

我们认为,络中蓄热易清,瘀血黏滞难消,久病入络,常致 RA 病情反复难愈。一项 RA 病机规律纵向研究结果显示,瘀热尤见于 RA 活动期,且瘀热随时间推移渐演变为血瘀^[20]。“体脏合痹”理论强调 RA 合并 CVD 的病性及病位传变处于动态变化中,故以活血化瘀贯穿始终,既是防病之变,亦是防病之进^[18]。现代研究亦表明,活血化瘀法在控制 RA 疾病活动性同时干预 RA 脂质代谢紊乱,具有预防动脉粥样硬化的作用^[21]。活血化瘀治疗策略体现了中医“既病防变”的治未病思想,为 RA 与 CVD 共病管理提供了理论指导。

综上所述,RA 患者血液炎症指数与心血管风险存在因果相关及性别差异,炎症对于心血管风险有潜在的促进作用,慢性炎症可以用于预测心血管风险在 RA 中的发展情况。因此对于 RA 患者积极抗炎不仅可以缓解 RA 病情,对于降低心血管风险亦有裨益。这一发现不仅深化了对 RA 与 CVD 共病

机制的理解,更为中医“体脏合痹”下 RA 合并 CVD 的病机瘀热互结的理论提供了证据。对于 RA 合并 CVD 的治疗必须采取清热与活血化瘀并举、体脏同治的综合策略,并关注性别差异以实现精准管理。本研究尚存不足之处:1) 缺少非甾体抗炎药(NSAIDs)和皮质类固醇使用的数据,未系统校正 NSAIDs 及糖皮质激素的混杂效应,这可能会一定程度上影响研究结果;2) 研究数据仅来自一个研究中心,需要收集多中心数据、扩大样本量以增强结论外推性。未来对 RA 血液炎症指数与心血管风险之间可能存在双向因果关联的生物学机制需要通过进一步的研究来阐明。

参考文献

- [1]SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023–2038.
- [2]KEROLA AM, ROLLEFSTAD S, SEMB AG. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: impact of inflammation and antirheumatic treatment [J]. Eur Cardiol, 2021, 16:e18. doi: 10.15420/ecr.2020.44.
- [3]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.
- [4]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.
- [5]QUIÑONEZ-FLORES CM, GONZÁLEZ-CHÁVEZ SA, DEL RÍO NÁJERA D, et al. Oxidative stress relevance in the pathogenesis of the rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 6097417. doi: 10.1155/2016/6097417.
- [6]GONZÁLEZ-SIERRA M, QUEVEDO-RODRÍGUEZ A, ROMO-CORDERO A, et al. Relationship of blood inflammatory composite markers with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. Life(Basel), 2023, 13(7): 1469.
- [7]贺力. 函数型因果中介分析方法的统计模拟评价及应用研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [8]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.
- [9]HANG F, CHEN J, WANG Z, et al. Association between the atherogenic index of plasma and major adverse cardiovascular events among non-diabetic hypertensive older adults [J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 62.

- [10] ENGLAND BR, SAYLES H, MICHAUD K, et al. Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(1): 36–45.
- [11] WANG W, YAO W, TANG W, et al. Systemic inflammation response index is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in US adults with rheumatoid arthritis [J]. *Prev Med*, 2024, 185: 108055. doi: 10.1016/j.ypmed.2024.108055.
- [12] VAN VOLLENHOVEN RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye [J]. *BMC Med*, 2009, 7:12. doi: 10.1186/1741-7015-7-12.
- [13] SOKKA T, TOLOZA S, CUTOLO M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): R7.
- [14] ROHRICH DC, VAN DE WETERING EHM, RENNINGS AJ, et al. Younger age and female gender are determinants of underestimated cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 2.
- [15] ADAWI M, GUROVICH B, FIRAS S, et al. Gender differences in cardiovascular risk of patients with rheumatoid arthritis [J]. *QJM*, 2019, 112(9): 657–661.
- [16] BLUM A, BLUM N. Coronary artery disease: are men and women created equal? [J]. *Gend Med*, 2009, 6(3): 410–8.
- [17] 刘蔚翔, 姜泉. 类风湿关节炎“湿、热、瘀”病机理论探析 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(24): 2148–2153.
- [18] GLADWIN MT, SCHECHTER AN, OGNIBENE FP, et al. Divergent nitric oxide bioavailability in men and women with sickle cell disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 271–278.
- [19] 常甜, 彭秋伟, 刘子夏, 等. 从气血津液探讨风湿免疫病“体脏合痹”的内涵及时空传变规律 [J]. *中医杂志*, 2025, 66(22): 2333–2339.
- [20] 周学平, 陈岩, 李国春, 等. 从瘀热探讨类风湿关节炎病机演变规律的临床流行病学调查分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(9): 1222–1224.
- [21] 刘桑仡. 活血化瘀法对类风湿关节炎脂质紊乱的干预作用临床观察 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1766–1768, 1772.

Cross-lagged Panel Model Analysis of Blood Inflammatory Index and Cardiovascular Risk in 633 Patients with Rheumatoid Arthritis

PENG Qiuwei, JIANG Quan

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

ABSTRACT Objective To investigate the relationship between hematological inflammatory indices and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis (RA) patients, providing insights for cardiovascular risk management strategies.

Methods Clinical data of RA patients were retrospectively collected at admission and follow-up (1 year±10 days between admission and follow-up). The data included general information at admission, and peripheral blood neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet, triglyceride (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels at both admission and follow-up. Blood inflammatory indicators including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammatory index (SII), and systemic inflammatory response index (SIRI) and atherogenic index of plasma (AIP) were calculated. Cross-lagged panel model was used to analyze the relationship between blood inflammatory markers and AIP in patients with RA. Gender-stratified analyses were performed. **Results** A total of 633 RA patients were included in this study, of whom 141 were male (22.27%) and 492 were female (77.73%). The proportions of smokers and drinkers, and body mass index were significantly higher in male than in female ($P<0.05$). At follow-up, the levels of NLR, MLR, PLR, SII, and SIRI in all 633 patients were higher than at admission ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in AIP levels between admission and follow-up ($P>0.05$). At admission, female patients had significantly higher levels of NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, and AIP than male patients ($P<0.05$). Among 633 patients, significant bidirectional causal associations were found between NLR, MLR, PLR, SII, SIRI and AIP ($P<0.05$). Stratified temporal causal analysis based on gender showed that in females, NLR, MLR, PLR, SII and AIP were bidirectionally associated, while the relationship between AIP and SIRI was unidirectional ($P<0.05$). In males, SII and AIP were mutually correlated ($P<0.05$), while AIP→NLR, AIP→MLR, AIP→PLR, and AIP→SIRI showed unidirectional associations ($P<0.05$), and SIRI had no significant association with AIP ($P>0.05$).

Conclusion There is a bidirectional causal association between blood inflammatory markers and AIP in RA patients, and they can mutually predict changes in each marker after 1 year; the causal association between blood inflammatory markers and AIP is stronger in female than in male.

Keywords rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; risk analysis; cross-lagged panel model; inflammatory index

(收稿日期: 2025-05-05; 修回日期: 2025-11-20)

[编辑: 果 彤, 邓 媛]