

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.13.010

类风湿关节炎临床缓解期患者复发相关因素的真实世界研究

姚传辉, 姜泉[✉], 夏聪敏, 刘蔚翔, 彭秋伟, 张富渊, 宋梦歌, 尚碧月, 巩勋, 唐晓颇

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** 基于真实世界临床数据探讨影响类风湿关节炎(RA)临床缓解期患者疾病复发的相关因素。**方法** 纳入2019年10月1日至2022年10月1日中国中医风湿病注册研究信息平台(CERTAIN)中达到临床缓解[基于血沉的28个关节疾病活动度(DAS28-ESR)评分 ≤ 2.6 分]标准并接受规律随访的RA患者。收集患者人口学信息、相关临床资料及实验室检查结果。所有患者至少3个月进行1次随访,持续1年。将DAS28-ESR > 3.2 分判定为复发,根据随访1年内是否复发分为持续缓解组和复发组。统计两组患者用药情况,将用药方案总体分为中药、西药、中药+西药三类。采用Cox回归分析评估RA临床缓解期患者1年内复发的影响因素。采用Kaplan-Meier分析不同用药方案(中药组、西药组、中药+西药组)患者复发情况。**结果** 共纳入630例RA临床缓解期患者,其中持续缓解组284例(45.08%),复发组346例(54.92%)。多因素Cox回归分析结果显示,病程 ≥ 5 年、晨僵、乏力、关节肿胀是RA临床缓解期复发的危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);中药、中药+西药治疗是RA临床缓解期复发的保护因素($P < 0.01$)。Kaplan-Meier曲线分析显示,西药组、中药组、中药+西药组患者1年内复发率分别为69.34%、51.85%、50.73%,中药组、中药+西药组较西药组差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** RA临床缓解期在1年内复发率较高,病程长、晨僵、乏力、关节肿胀是导致RA复发的重要因素,持续中药或中药联合西药治疗则有助于RA持续缓解。**[关键词]** 类风湿关节炎;临床缓解;复发;危险因素;保护因素;真实世界研究

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的治疗目标是达到病情缓解或低疾病活动度^[1]。随着RA早期诊断的进步、治疗药物的升级以及管理策略的改进,缓解RA病情成为可实现的目标^[2]。但不同国家RA缓解率的差异仍较大,一项亚太地区多中心真实世界研究^[3]显示,基于血沉的28个关节疾病活动度(DAS28-ESR)评分的总体缓解率为35.5%,其中中国大陆为30.8%,最高为科威特58.5%,最低为越南6.25%;瑞典的一项全国性研究^[4]则显示,瑞典的RA缓解率从1999年的16%上升到2009年的45%。尽管目前RA缓解率较既往有所提高,但RA在缓解期仍存在不同程度的复发

风险^[5-6],故RA持续缓解越来越成为临床关注和追求的目标。

中医药治疗RA可缓解炎症,改善病情,减少抗风湿药、糖皮质激素、非甾体抗炎药等药物的不良反应,疗效确切且安全性较高^[7-9]。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)是我国第一个全国性、多中心、在线接受中医药治疗的RA患者注册中心。前期基于CERTAIN的横断面研究结果^[10]显示,在该平台注册的患者中约有30%处于缓解期。据此,本研究拟前瞻性评估接受不同疗法(即中医、西医或中西医结合治疗)的RA患者缓解期的复发情况,探讨影响复发的相关因素,以期有助于防治疾病和改善预后。本研究已获得中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批

基金项目:国家自然科学基金(82230121);国家重点研发计划(2018YFC1705202);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01501)

[✉] 通讯作者:doctorjq@126.com

(批准号: 2019-073-KY-01) 和各中心的伦理委员会的批准。

1 临床资料

1.1 诊断及中医辨证标准

西医诊断标准参照 2010 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟联合修订的 RA 诊断标准^[11]。中医辨证标准参照《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[12]。

1.2 纳入标准

符合上述 RA 诊断标准; 年龄 > 18 岁; 达到临床缓解 (DAS28-ESR ≤ 2.6 分) 标准^[13], 且临床缓解时间 ≤ 1 个月; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

存在认知或沟通障碍; 合并干燥综合征、纤维肌痛综合征等其他风湿免疫系统疾病; 正在参加其他干预性临床研究。

1.4 剔除标准

重复入组; 资料缺失过多而影响疗效及预后判断。

1.5 脱落标准

未完成试验全程随访。

1.6 数据来源

在 CERTAIN 注册的患者均参加了该平台的队列研究, 属于 CERTAIN 队列, 且该平台有关数据的收集方案已在国际临床试验注册中心完成注册 (注册号: NCT05219214)。本研究的研究对象源自 CERTAIN 队列。将 2019 年 10 月 1 日至 2022 年 10 月 1 日 CERTAIN 队列中符合纳入标准的 RA 患者纳入本研究。共纳入 RA 临床缓解期患者 664 例, 包括中国中医科学院广安门医院 125 例、云南省中医院 82 例、安徽中医药大学第一附属医院 80 例、广东省中医院 71 例、辽宁中医药大学附属医院 56 例、天津中医药大学第一附属医院 52 例、陆军军医大学西南医院 48 例、江苏省中医院 26 例、上海光华中西医结合医院 18 例, 另有 106 例患者分别来自 16 家医院, 但各家医院纳入患者均少于 10 例, 在此不一一列举。

2 方法

2.1 数据收集及随访

所有患者数据均通过“问问风湿”APP (本研究团队联合上海问云生物科技有限公司开发) 录入, 该 APP 可自动验证相互矛盾的条目或缺失值,

包括不在正常范围内的值。收集人口学信息数据, 包括年龄、性别、身高、体重; 相关临床资料, 包括病程、复发因素、肿胀关节数 (SJC)、压痛关节数 (TJC)、晨僵时间、乏力程度 (无: 患者无乏力; 轻度: 患者感到乏力, 日常生活、工作稍受影响; 重度: 患者感到非常乏力, 日常生活、工作明显受限)^[14]、患者对自身病情总体评估 (PGA)^[15]、医生对患者病情总体评估 (PhGA)^[15]、健康评估问卷-残疾指数 (HAQ-DI)^[16] 以及用药情况; 实验室检查数据, 包括血沉 (ESR)、类风湿因子 (RF) (阴性 < 20 U/ml)、抗环瓜氨酸肽 (抗 CCP) 抗体 (阴性 < 25 U/ml)、血小板、血红蛋白。

至少 3 个月进行 1 次随访, 持续 1 年, 每次随访时记录用药情况, 评估疾病活动度, 判断是否复发, 并记录复发时间及诱因, 其中 DAS28-ESR > 3.2 分即为复发^[11]。将随访 1 年内未复发患者设为持续缓解组, 复发患者设为复发组。

2.2 用药分类

本研究中所纳入病例的用药情况均来自真实世界临床数据, 医生根据患者临床表现采取相应的治疗措施, 故各患者的用药方案不完全统一。本研究仅根据药物使用的种类及时间, 将用药方案总体分为中药、西药、中药+西药三类。所有药物应用与否根据药物使用时间进行判定, 若某种药物连续使用时间 ≥ 3 个月, 或 1 年内使用总时间 ≥ 6 个月, 则定义为应用此药物, 否则将视为未应用此药物。中药汤剂和中成药均归为中药。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 服从正态分布的连续变量以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较方差齐采用独立样本 t 检验, 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。不服从正态分布的连续变量以中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组比较采用 Mann-Whitney U 检验, 两组以上比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。分类变量用例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多变量分析采用 Cox 回归分析相对风险比 (HR) 及 95% 置信区间 (95% CI), 并以 Kaplan-Meier 曲线分析不同用药方案 (中药、西药、中药+西药) 患者的复发情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 纳入患者基线资料

本研究共纳入 RA 临床缓解期患者 664 例，研究过程中脱落 32 例（失联未完成随访），剔除 2 例（用药信息记录不全），最终纳入 630 例。持续缓解

组有 284 例(45.08%)，复发组有 346 例(54.92%)。表 1 示，两组患者基线资料组间比较，复发组患者在年龄、病程、DAS28-ESR、激素使用比例、晨僵比例、乏力比例、ESR、TJC 方面均高于持续缓解组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 持续缓解组与复发组类风湿关节炎临床缓解期患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis in sustained remission group and relapse group

项目	总体 (630 例)	持续缓解组 (284 例)	复发组 (346 例)	χ^2/t 值	P 值
女性/例 (%)	534 (84.76)	240 (84.51)	294 (84.97)	0.03	0.8719
年龄分级/例 (%)				-2.48	0.0132
<40 岁	106 (16.83)	57 (20.07)	49 (14.16)		
40 ~ <50 岁	116 (18.41)	54 (19.01)	62 (17.92)		
50 ~ <60 岁	203 (32.22)	93 (32.75)	110 (31.79)		
60 ~ <70 岁	134 (21.27)	54 (19.01)	80 (23.12)		
≥70 岁	71 (11.27)	26 (9.15)	45 (13.01)		
病程分级/例 (%)				4.85	0.0277
<5 年	358 (56.83)	175 (61.62)	183 (52.89)		
≥5 年	272 (43.17)	109 (38.38)	163 (47.11)		
RF 阳性/例 (%)	475 (75.40)	208 (73.24)	267 (77.17)	1.30	0.2547
抗 CCP 抗体阳性/例 (%)	495 (78.57)	215 (75.70)	280 (80.92)	2.52	0.1121
用药分类/例 (%)				14.74	0.0006
西药	137 (21.75)	42 (14.79)	95 (27.46)		
中药	81 (12.86)	39 (13.73)	42 (12.14)		
中药+西药	412 (65.40)	203 (71.48)	209 (60.40)		
csDMARDs/例 (%)	510 (80.95)	226 (79.58)	284 (82.08)	0.63	0.4259
bDMARDs/例 (%)	87 (13.81)	42 (14.79)	45 (13.01)	0.42	0.5187
激素使用/例 (%)	120 (19.05)	44 (15.49)	76 (21.97)	4.24	0.0395
晨僵/例 (%)	204 (32.38)	75 (26.41)	129 (37.28)	8.42	0.0037
晨僵分级/例 (%)				-2.85	0.0043
无	426 (67.62)	209 (73.59)	217 (62.72)		
<0.5 h	169 (26.83)	62 (21.83)	107 (30.92)		
0.5 ~ <1 h	24 (3.81)	8 (2.82)	16 (4.62)		
1 ~ <2 h	5 (0.79)	3 (1.06)	2 (0.58)		
≥2 h	6 (0.95)	2 (0.70)	4 (1.16)		
乏力/例 (%)	195 (30.95)	71 (25.00)	124 (35.84)	8.57	0.0034
乏力分级/例 (%)				-2.92	0.0035
无	435 (69.05)	213 (75.00)	222 (64.16)		
轻	178 (28.25)	65 (22.89)	113 (32.66)		
重	17 (2.70)	6 (2.11)	11 (3.18)		
有关节压痛/例 (%)	135 (21.43)	48 (16.90)	87 (25.14)	6.29	0.0121
有关节肿胀/例 (%)	126 (20.00)	48 (16.90)	78 (22.54)	3.10	0.0781
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	53.70±13.30	52.02±13.77	55.08±12.75	-2.87	0.0041
BMI/ $\bar{x}\pm s$	22.61±3.10	22.48±2.95	22.72±3.22	-0.95	0.3421
DAS28-ESR/分, $\bar{x}\pm s$	2.05±0.47	1.93±0.53	2.15±0.38	-5.20	<0.0001

注：RF，类风湿因子；抗 CCP，抗环瓜氨酸肽；csDMARDs，传统合成类改善病情抗风湿药；bDMARDs，生物类改善病情抗风湿药；BMI，体重指数；DAS28-ESR，基于血沉的 28 个关节疾病活动度评分；ESR，血沉；TJC，压痛关节数；SJC，肿胀关节数；HAQ-DI，健康评估问卷-残疾指数；PGA，患者对自身病情总体评估；PhGA，医生对患者病情总体评估。

续表 1 持续缓解组与复发组类风湿关节炎临床缓解期患者基线资料比较

Table 1 (continued) Baseline characteristics of patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis in sustained remission group and relapse group

项目	总体 (630 例)	持续缓解组 (284 例)	复发组 (346 例)	χ^2/t 值	P 值
血红蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	128.93 $\pm$ 14.87	129.61 $\pm$ 14.36	128.37 $\pm$ 15.28	1.31	0.1897
病程/月, $M(P_{25}, P_{75})$	48.00(14.00, 102.00)	41.00(12.00, 93.00)	55.00(18.00, 112.00)	-2.46	0.0139
血小板/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	224.00(189.00, 264.00)	223.00(185.50, 265.50)	225.00(192.00, 264.00)	-0.64	0.5222
ESR/ $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	12.00(6.00, 19.00)	11.00(6.00, 18.00)	12.00(7.00, 20.00)	-2.95	0.0032
TJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 1.00)	-2.62	0.0089
SJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	-1.77	0.0775
HAQ-DI/分, $M(P_{25}, P_{75})$	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	-1.44	0.1510
PhGA/分, $M(P_{25}, P_{75})$	10.50(5.00, 20.00)	11.00(5.00, 20.00)	10.00(5.00, 20.00)	-0.02	0.9859
PGA/分, $M(P_{25}, P_{75})$	10.00(5.00, 20.00)	10.00(5.00, 20.00)	10.00(5.00, 20.00)	0.27	0.7905

注: RF, 类风湿因子; 抗 CCP, 抗环瓜氨酸肽; csDMARDs, 传统合成类改善病情抗风湿药; bDMARDs, 生物类改善病情抗风湿药; BMI, 体重指数; DAS28-ESR, 基于血沉的 28 个关节疾病活动度评分; ESR, 血沉; TJC, 压痛关节数; SJC, 肿胀关节数; HAQ-DI, 健康评估问卷-残疾指数; PGA, 患者对自身病情总体评估; PhGA, 医生对患者病情总体评估。

3.2 用药情况

表 2 示, 在 630 例患者中, 中药中使用清热活血方的患者最多为 115 例, 其次是雷公藤多苷片为 64 例; 西药中使用甲氨蝶呤片的患者最多为 282

表 2 类风湿关节炎临床缓解期患者常用药物使用情况分布

Table 2 Distribution of commonly used medications in patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis (例)

常用药物	总体 (630 例)	持续缓解组 (284 例)	复发组 (346 例)
中药 清热活血方(汤剂/颗粒)	115	69	46
雷公藤多苷片	64	26	38
尪痹片	46	28	18
白芍总苷胶囊	46	17	29
正清风痛宁缓释片	40	19	21
瘀血痹胶囊	30	13	17
痹祺胶囊	35	12	23
昆仙胶囊	31	17	14
羌活胜湿汤(汤剂/颗粒)	24	16	8
健脾化湿通络方(汤剂/颗粒)	23	8	15
独活寄生汤(汤剂/颗粒)	18	7	11
西药 甲氨蝶呤片	282	123	159
来氟米特片	188	85	103
艾拉莫德片	123	65	58
激素(泼尼松/甲泼尼龙/泼尼松龙, 均为片剂)	120	44	76
羟氯喹片	108	54	54
托法替布片	48	25	23
益赛普(针剂)	23	11	12
阿达木单抗(针剂)	10	4	6
柳氮磺胺吡啶片	9	3	6
英夫利昔单抗(针剂)	2	1	1
巴瑞替尼片	2	1	1

例, 激素使用为 120 例, 生物制剂中托法替布片使用患者最多为 48 例。

3.3 复发情况及具体因素统计

表 3 示, 共 346 例 RA 缓解期患者在随访过程中复发, 其中随访时间 <3 个月的复发病例为 86 例(24.86%), 3~<6 个月的复发病例为 153 例(44.22%), 6~12 个月的复发病例为 107 例(30.92%)。129 例(37.28%) 无明显诱因复发, 天气变化、停药、劳累、减药为 RA 复发的主要因素, 其中因治疗方案改变(停药、减药、间断服药、换药)导致复发的患者有 166 例(47.98%)。

表 3 346 例类风湿关节炎临床缓解期患者复发因素统计

Table 3 Relapse factors of 346 patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis (例)

	总复发 例数 (346 例)	<3 个月 复发 (86 例)	3~<6 个月 复发 (153 例)	6~12 个月 复发 (107 例)
复发因素				
无	129	42	54	33
天气变化	106	31	42	33
停药	74	14	37	23
劳累	68	19	29	20
减药	50	14	23	13
间断服药	25	8	8	9
换药	17	1	9	7
感冒	15	4	11	0
情绪刺激	10	2	5	3
饮食不当	3	0	3	0
创伤	2	1	0	1
分娩或小产	2	2	0	0
手术	1	1	0	0
感染	1	0	0	1

3.4 Cox 回归分析评估 RA 临床缓解期 1 年内复发的影响因素

表 4 示, 单因素 Cox 回归分析表明, 年龄 ≥ 60 岁、使用激素、晨僵、乏力、关节压痛、关节肿胀是 RA 临床缓解期复发的影响因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 中药、中药+西药是 RA 临床缓解期复发的保护因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。表 5 示, 进一步多因素 Cox 回归分析表明, 病程 ≥ 5 年、晨僵、乏

力、关节肿胀是 RA 临床缓解期复发的危险因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 中药、中药+西药是 RA 临床缓解期复发的保护因素 ($P<0.01$)。

3.5 不同用药分类的 RA 临床缓解期患者复发的 Kaplan-Meier 曲线分析结果

表 6 示, 中药组、西药组及中药+西药组患者基线资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

表 4 类风湿关节炎临床缓解期患者复发影响因素的单因素 Cox 回归分析结果
Table 4 Univariate Cox regression analysis results of factors associated with relapse in patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis

指标	分类	参照	β	SE	χ^2 值	P值	HR (95% CI)
年龄	40 ~ <50 岁	<40 岁	0.2436	0.1912	1.62	0.2026	1.276 (0.877, 1.856)
	50 ~ <60 岁	<40 岁	0.2438	0.1718	2.01	0.1558	1.276 (0.911, 1.787)
	60 ~ <70 岁	<40 岁	0.3967	0.1815	4.78	0.0288	1.487 (1.042, 2.122)
	≥ 70 岁	<40 岁	0.5203	0.2066	6.34	0.0118	1.683 (1.122, 2.523)
病程	≥ 5 年	<5 年	0.2000	0.1078	3.45	0.0634	1.221 (0.989, 1.509)
用药分类	中药	西药	-0.4695	0.1854	6.41	0.0113	0.625 (0.435, 0.899)
	中药+西药	西药	-0.4282	0.1239	11.95	0.0005	0.652 (0.511, 0.831)
使用激素	有	无	0.2996	0.1299	5.32	0.0211	1.349 (1.046, 1.741)
晨僵	有	无	0.3411	0.1113	9.39	0.0022	1.407 (1.131, 1.749)
乏力	有	无	0.3547	0.1123	9.98	0.0016	1.426 (1.144, 1.777)
关节压痛	有	无	0.3407	0.124	7.55	0.0060	1.406 (1.103, 1.793)
关节肿胀	有	无	0.3048	0.1287	5.61	0.0179	1.356 (1.054, 1.746)

表 5 类风湿关节炎临床缓解期患者复发影响因素的多因素 Cox 回归分析结果
Table 5 Multivariate Cox regression analysis results of factors associated with relapse in patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis

指标	分类	参照	β	SE	χ^2 值	P值	HR (95% CI)
病程	≥ 5 年	<5 年	0.2190	0.1084	4.08	0.0433	1.245 (1.007, 1.540)
用药分类	中药	西药	-0.5474	0.1870	8.57	0.0034	0.578 (0.401, 0.835)
	中药+西药	西药	-0.4564	0.1245	13.43	0.0002	0.634 (0.496, 0.809)
晨僵	有	无	0.2720	0.1164	5.46	0.0195	1.313 (1.045, 1.649)
乏力	有	无	0.2691	0.1181	5.19	0.0227	1.309 (1.038, 1.650)
关节肿胀	有	无	0.2837	0.1324	4.59	0.0322	1.328 (1.024, 1.722)

表 6 不同用药分类的类风湿关节炎临床缓解期患者基线资料比较
Table 6 Baseline characteristics of patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis in different medication groups

项目	中药组 (81 例)	西药组 (137 例)	中药+西药组 (412 例)	$F/H/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	55.23 $\pm$ 12.28	52.93 $\pm$ 13.91	53.66 $\pm$ 13.29	0.77	0.462
DAS28-ESR/分, $\bar{x}\pm s$	1.98 $\pm$ 0.51	2.01 $\pm$ 0.49	2.08 $\pm$ 0.45	1.89	0.151
病程/月, $M(P_{25}, P_{75})$	52.00 (15.50, 117.00)	50.00 (12.00, 104.00)	46.00 (15.00, 97.00)	1.55	0.461
ESR/mm $\cdot$ h $^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$	10.00 (5.00, 13.50)	11.00 (7.00, 19.00)	12.00 (6.00, 15.00)	1.42	0.140
TJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	1.34	0.512
SJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	1.71	0.425
晨僵/例 (%)	23 (28.40)	43 (31.39)	138 (33.50)	0.88	0.643
乏力/例 (%)	29 (35.80)	38 (27.74)	128 (31.07)	1.56	0.459

注: DAS28-ESR, 基于血沉的 28 个关节疾病活动度评分; ESR, 血沉; TJC, 压痛关节数; SJC, 肿胀关节数。

图 1 示, Kaplan-Meier 曲线分析显示, 西药组、中药组、中药+西药组患者 1 年内复发率分别为 69.34%(95/137)、51.85%(42/81)、50.73%(209/412), 中药组、中药+西药组较西药组差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

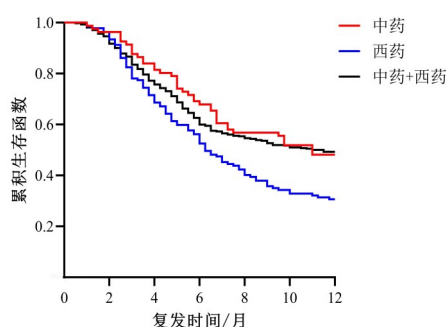


图 1 不同用药分类的类风湿关节炎临床缓解期患者复发的 Kaplan-Meier 曲线分析图

Figure 1 Kaplan-Meier curve analysis of relapse in patients with clinical remission-phase rheumatoid arthritis in different medication groups

4 讨论

RA 患者达到病情缓解状态后, 维持缓解状态且避免复发尤为重要。多项研究证明, 持续缓解有助于改善预后, 如提高生活质量、改善关节功能状态、延缓影像学进展等^[17-18]。本研究结果表明, 在连续 12 个月的随访中, 45.08% 的患者可以达到持续缓解状态, 复发患者中以 3~<6 个月出现复发的比例最高, 为 44.22%。一项队列研究结果显示, 不到一半的常规使用西药的患者能够维持 1 年以上的缓解^[19], 本研究结果与该研究结果相近, 可见实现持续缓解在临床中仍存在困难。

本研究中 54.92% 的患者出现复发, 而有 37.28% 的患者复发时无明显诱因。因治疗方案改变 (停药、减药、间断服药、换药) 导致复发的患者占比高达 47.98%, 这可能与以下原因有关: 1) 患者依从性较差^[20], 尤其是缓解期患者因为对 RA 缺乏了解, 在症状消失之后多急于减药甚至停药; 2) 部分医生对 RA 临床缓解期的复发情况及危险因素缺乏深入认知, 故提出的减药、停药时机可能不是非常合适。此外, 近 1/3 的患者因天气变化、近 20% 的患者因劳累而导致 RA 复发。《素问·痹论篇》云: “风寒湿三气杂至, 合而为痹”, 天气变化时邪气易侵袭机体而致 RA 复发; 劳累可使机体正气亏虚、营卫不和, 抗邪无力而致邪气侵袭, 可见天气变化、劳累亦是 RA 缓解期复发的重要诱因, 缓解

期患者应注意天气变化的防护, 并避免过度劳累。

中医药的应用是 CERTAIN 的特色, 本研究中共 493 例 (78.25%) 患者接受了中药治疗, 其中 81 例 (12.86%) 使用单纯中药治疗, 412 例 (65.40%) 使用中药联合西药治疗。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示, 中药组、中药+西药组患者 1 年内复发率明显低于西药组。在持续缓解的患者中, 中药联合西药的应用比例更高, 且单因素和多因素 Cox 回归分析结果均表明, 持续中药及中药联合西药治疗是 RA 临床持续缓解的保护因素。根据欧洲抗风湿病联盟发布的指南, 当患者处于持续缓解期时, 临床医生可以考虑减量使用生物类改善病情抗风湿药物 (bDMARDs)^[21]。CERTAIN 数据库中 RA 患者在激素、bDMARDs、传统合成类改善病情抗风湿药 (csDMARDs) 等西药减量或停用, 常通过中药进行维持治疗, 从而帮助患者平稳度过减药阶段。

确定复发的预测因素在临床中很重要, 医生可以据此制定个性化的治疗方案, 尽可能避免复发, 并对患者进行相关预后的教育。然而, 关于 RA 复发的预测因素并未达成共识^[22-23]。本研究多因素 Cox 回归分析结果显示, 病程 ≥ 5 年、晨僵、乏力、关节肿胀对处于临床缓解期的 RA 在 1 年内的复发有预测作用。湿、热、瘀是 RA 的核心病机, 贯穿病程始终^[24]。湿、热、瘀痹阻筋脉关节, 影响气、血、津液运行, 进而导致关节肿胀、疼痛、屈伸不利、持续晨僵、乏力难解等表现。因此, 在临床中针对 RA 缓解期患者, 也应谨守湿、热、瘀之病机, 注重清热、利湿、活血之法, 这将有助于消除导致 RA 缓解期复发的危险因素。

综上, 本研究结果表明, 病程长及存在晨僵、乏力、关节肿胀的 RA 患者, 即使处于缓解期, 其复发风险也相对较高, 持续中药或中药联合西药治疗是防止 RA 复发的保护因素。此外, 临床缓解期患者应重视天气变化、持续用药、劳累等问题, 这可能有助于降低复发风险, 使 RA 持续缓解。本研究具有一定的局限性, 由于是全国多中心的研究, 患者依从性难以控制, 某些中心也存在检验指标不完善的情况, 因此考虑样本量问题, 本研究仅以 DAS28-ESR 作为缓解标准及复发标准。而根据 DAS28-ESR 标准, 允许缓解期患者存在少数肿胀、压痛关节, 其评价标准相对宽松。接下来将在后续的研究中, 利用不同的评价指标, 通过不同中心、不同时期的数据建造模型并进行验证。

参考文献

- [1] FRAENKEL L, BATHON JM, ENGLAND BR, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(7):924-939.
- [2] ALETAHA D, SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.
- [3] SUN X, LI R, CAI Y, et al. Clinical remission of rheumatoid arthritis in a multicenter real-world study in Asia-Pacific region [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 15:100240. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100240.
- [4] EINARSSON JT, WILLIM M, SAXNE T, et al. Secular trends of sustained remission in rheumatoid arthritis, a nationwide study in Sweden [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(1):205-212.
- [5] LILLEGRAVEN S, PAULSHUS SUNDLISÆTER N, AGA AB, et al. Effect of half-dose vs stable-dose conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: the ARCTIC REWIND randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(17):1755-1764.
- [6] EINARSSON JT, WILLIM M, ERNESTAM S, et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a nationwide study in Sweden [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(2):227-236.
- [7] GONG X, LIU WX, TANG XP, et al. Traditional Chinese medicine Qingre Huoxue treatment vs. the combination of methotrexate and hydroxychloroquine for active rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:679588. doi: 10.3389/fphar.2021.679588.
- [8] ZHONG LL, WANG R, LAM WC, et al. The combination of Chinese and western medicine in the management of rheumatoid arthritis: a real-world cohort study across China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:933519. doi: 10.3389/fphar.2022.933519.
- [9] 徐才钦, 姚传辉, 张雨樵, 等. 类风湿关节炎住院患者中西医结合医疗质量现状调查 [J]. *中日友好医院学报*, 2023, 37(1):47-49.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] SHEEHY C, EVANS V, HASTHORPE H, et al. Revising DAS28 scores for remission in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(2):269-272.
- [14] REPPING-WUTS H, UITTERHOEVE R, VAN RIEL P, et al. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study [J]. *Int J Nurs Stud*, 2008, 45(7):995-1002.
- [15] FELSON DT, ANDERSON JJ, BOERS M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials [J]. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(6):729-740.
- [16] CARTER JD, LODHI AB, NAGDA SR, et al. Determining rheumatologists' accuracy at assessing functional disability in rheumatoid arthritis patients using the Health Assessment Questionnaire-Disability Index [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(5):958-963.
- [17] RAMIREZ J, CUERVO A, CELIS R, et al. Biomarkers for treatment change and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in remission: a 5 year follow-up study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2):667-674.
- [18] RADNER H, ALASTI F, SMOLEN JS, et al. Physical function continues to improve when clinical remission is sustained in rheumatoid arthritis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):203.
- [19] PRINCE FH, BYKERK VP, SHADICK NA, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2):R68.
- [20] SUN J, DAI S, ZHANG L, et al. Investigating the safety and compliance of using csDMARDs in rheumatoid arthritis treatment through face-to-face interviews: a cross-sectional study in China [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(5):1789-1798.
- [21] SMOLEN JS, LANDEWE RBM, BIJLSMA 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(6):685-699.

- [22] SOKOLOVA MV, HAGEN M, BANG H, et al. IgA anti-citrullinated protein antibodies are associated with flares during DMARD tapering in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5):2124-2131.
- [23] RAHEEL S, MATTESON EL, CROWSON CS, et al.

- Improved flare and remission pattern in rheumatoid arthritis over recent decades: a population-based study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(12):2154-2161.
- [24] 刘蔚翔, 姜泉. 类风湿关节炎“湿、热、瘀”病机理论探讨[J]. *中医杂志*, 2020, 61(24):2148-2153.

Real-world Study on Factors Associated with Relapse in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission Period

YAO Chuanhui, JIANG Quan, XIA Congmin, LIU Weixiang, PENG Qiuwei, ZHANG Fuyuan, SONG Mengge, SHANG Biye, GONG Xun, TANG Xiaopo

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

ABSTRACT **Objective** To explore the related factors associated with relapse in patients with rheumatoid arthritis (RA) during clinical remission period based on real-world data. **Methods** Patients with RA who achieved clinical remission, that is the disease activity score-28 for rheumatoid arthritis with erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) ≤ 2.6 , and received regular follow-up in the China Rheumatoid Arthritis Registry of Patients with Chinese Medicine (CERTAIN) from October 1st, 2019 to October 1st, 2022 were included in the study. Baseline demographic, clinical, and laboratory data were collected. All patients were followed up at least once every 3 months for 1 year. Relapse was defined as DAS28-ESR greater than 3.2, and therefore patients were divided into the sustained remission group and the relapse group. According to the medications of patients, there were generally three categories, which were Chinese herbal medicine (CHM), western medicine, and the integrated medicine (CHM plus western medicine). Cox regression analysis was used to identify factors associated with relapse in patients with remission-phase RA. The Kaplan-Meier method was used to analyze the relapse rate among patients treated with different medication regimens (CHM, western medicine and integrated medicine). **Results** A total of 630 patients with remission-phase RA were included in this study, of whom 284 cases (45.08%) were in the sustained remission group and 346 (54.92%) were in the relapse group. Multivariate analysis showed that disease duration of ≥ 5 years, morning stiffness, fatigue, and joint swelling were risk factors for relapse in patients with remission-phase RA ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the use of CHM and integrated medicine were protective factors for relapse in these patients ($P < 0.01$). Kaplan-Meier curve analysis showed that the relapse rates within one year were 69.34%, 51.85%, and 50.73% in the western medicine group, CHM group, and integrated medicine group, respectively, and the CHM group and integrated medicine group had significantly lower relapse rates than the western medicine group ($P < 0.01$). **Conclusion** The relapse rate within 1 year is relatively high in patients with remission-phase RA, and those with longer disease duration, morning stiffness, fatigue, and joint swelling are more likely to have relapse. The use of CHN or integrated medicine may help these patients sustain remission.

Keywords rheumatoid arthritis; clinical remission; relapse; risk factors; protective factors; real-world study

(收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-04-27)

[编辑: 叶晨]