

# 类风湿关节炎患者临床诊断相关特征研究

巩勋<sup>1</sup> 姜泉<sup>1△</sup> 韩曼<sup>1</sup> 周新尧<sup>1</sup> 唐晓颇<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨我国中医医院就诊的类风湿关节炎患者的发病年龄、确诊用时、病程分布、类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP)的阳性率等,分析中医证候与临床诊断特征的关系。**方法:**设计类风湿关节炎病证规律调查表,采集1 602例类风湿关节炎患者临床数据,将所有入选病例数据录入类风湿关节炎中医数据中心,进行数据管理分析。**结果:**类风湿关节炎患者发病年龄的中位数为47岁,围绝经期女性发病最为常见。发病1年内明确诊断的患者占61.75%,而诊断用时在5年以上者占11.17%。类风湿关节炎患者RF阳性率高于CCP阳性率( $P<0.05$ ),7.02%的患者诊断缺乏血清学证据。不同证型患者的RF与CCP阳性率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),不同证型患者病程差异有统计学意义( $P<0.05$ ),痰瘀痹阻证和肝肾不足证多见于长病程患者。**结论:**围绝经期女性是类风湿关节炎发病的主要人群,部分患者诊断无血清学证据,值得临床关注。

**[关键词]** 类风湿关节炎;临床特征;证候;类风湿因子;环瓜氨酸多肽抗体

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2020)05-0010-04

## Study of Clinical Diagnosis Characteristics in Rheumatoid Arthritis Patients

GONG Xun<sup>1</sup> JIANG Quan<sup>1△</sup> HAN Man<sup>1</sup> ZHOU Xinyao<sup>1</sup> TANG Xiaopo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China.

**Abstract Objective:** To explore the age of onset, time of diagnosis, course distribution, positive rate of rheumatoid factor (RF) and cyclic citrullinated polypeptide antibody (CCP) of rheumatoid arthritis patients, and the relationship between Traditional Chinese Medicine syndromes and clinical diagnosis characteristics was analyzed. **Methods:** A questionnaire for the RA syndrome was designed. A cross-sectional survey was conducted on the information of 1 602 RA patients collected from the national multi-center RA clinical data. All clinical data were entered into Chinese Rheumatoid Arthritis Data Center-Traditional Chinese Medicine. **Results:** The median age of onset of rheumatoid arthritis was 47 years old, and it was most common in perimenopausal women. 61.75% of the patients were diagnosed within 1 year of symptoms, and 11.17% were diagnosed within 5 years. The positive rate of RF in patients with rheumatoid arthritis was higher than that of CCP antibodies ( $P<0.05$ ), and 7.02% of patients were diagnosed without positive serological indicators. The course of rheumatoid arthritis patients with different syndromes was different ( $P<0.05$ ), Tanyubizu syndrome and Ganshenbusu syndrome were mostly found in patients with a long course of disease. **Conclusion:** Perimenopausal women are the main group of rheumatoid arthritis. It requires a focus on rheumatoid arthritis patients without serological evidence.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; clinical characteristics; syndrome; rheumatoid factor; cyclic citrulline polypeptide antibody

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是国内最常见的一种慢性致残性自身免疫性疾病。RA的全球患病率为0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>,我国大陆地区的患病率为0.28~0.42%,总患病人群约500万<sup>[2-3]</sup>。为明确我国RA患者的临床特征,本研究调查了我国18家中医医院RA患者的发病年龄、确诊用时、病程分布、

类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP)的阳性率等资料,分析RA的中医证候与疾病特征、病程等的关系。

### 1 研究对象与方法

#### 1.1 研究对象

研究调查了自2014年2月至2015年8月,来自中国中医科学院广安门医院、天津中医药大学第一附属医院、白求恩国际和平医院、辽宁省中医院、黑龙江中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院、上海光华中西医结合医院、山东省中医院、安徽省中医

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1705200)

国家自然科学基金项目(81704063)

<sup>1</sup>中国中医科学院广安门医院(北京,100053)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:doctorjq@126.com

院、西南医院、重庆市第九人民医院、云南省中医院、西安市第五医院、甘肃省中医院、武汉市中医院、广东省中医院、河南省中医院、河南省风湿病医院等 18 个中心的 1 602 例 RA 患者病情特征。

1.2 诊断标准

疾病诊断参考 1987 年美国风湿病学会(ARA)修订的 RA 分类标准<sup>[4]</sup>和/或 2010 ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准<sup>[5]</sup>。证候分型参照《痹痹(类风湿关节炎)中医临床路径》<sup>[6]</sup>,分为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、气血两虚证、肝肾不足证 6 个证型。

1.3 纳入标准

1)符合 RA 诊断标准和中医辨证标准;2)年龄大于 16 周岁;3)当地居住满 2 年;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)RA 合并其他风湿免疫病;2)伴有精神疾病、阿尔茨海默病;3)不能完整叙述其病情。

1.5 方法

1.5.1 问卷设计 采用全国多中心、前瞻性、横断面调查研究设计。围绕问卷结构,筛选主要方面,将各方面作为具体操作化的单元,形成条目池,包括患者姓名、性别、年龄、民族、身高、体质量、文化程度、中医证候、发病时间、确诊时间、病程、RF 及 CCP 等。

1.5.2 调查方法 调查表由风湿科临床医师按照标准进行面对面的结构式访问,并填写调查表,证候诊断由各中心副主任医师及以上医师完成。

1.6 统计学方法

将所有入选病例数据录入类风湿关节炎中医数据

中心(CRDC-TCM),进行数据录入管理,采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。采用  $R\times C$  表卡方检验比较性别构成、年龄、证候分布等的差异,当多样本比较总体差异显著时,进一步采用卡方分割进行多样本间两两比较;对不同年龄组患者的证候分型、不同证型的 RA 患者病程进行方差分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共收集调查表 1 602 份,其中门诊病例 934 份,住院病例 668 份,被调查患者中女性患者 1 347 例(占总数的 84.08%),男性患者 255 例(占总数的 15.92%),男女比例为 1:5.28。民族以汉族为主(占 96.75%)。文化程度以中低层次学历为主,其中初中学历最多(占 26.53%)。

2.2 年龄分布及发病年龄

被调查患者的平均年龄为 55.14 岁,其中女性平均年龄为 54.02 岁,男性为 56.67 岁;年龄最小 16 岁,最大 88 岁。被调查人群中 55~64 岁年龄组人数最多(占 31.59%),其次为 45~54 岁(占 26.22%),25 岁以下青年人最少(占 1.81%)。

1 556 例 RA 患者参与了发病年龄的调查,发病年龄的中位数为 47 岁,最小发病年龄为 4 岁,最大发病年龄 87 岁。其中 45~54 岁年龄组发病人数最多,其次为 35~44 岁和 55~64 岁年龄组,65 岁以上年龄组发病最少,患者发病年龄差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。以上数据说明类风湿关节发病可见于任何年龄,中青年是发病的高峰,其中围绝经期女性发病最为常见。

表 1 RA 患者年龄和发病年龄分布及占比[例(%)]

项目	例数	<25 岁	25~34 岁	35~44 岁	45~54 岁	55~64 岁	≥65 岁
年龄分布	1 602	29(1.81%)	78(4.89%)	206(12.86%)	420(26.22%)	506(31.59%)	363(22.66%)
发病年龄分布	1 556	77(4.95%)	219(14.07%)	359(23.07%)	452(29.05%)	301(19.34%)	148(9.52%)

2.3 病程分布及确诊用时

被调查的 RA 患者中,病程最长为 55 年,中位数 5 年。病程在 1 年以内的患者 154 例(占 9.76%),1~3 年患者 482 例(占 30.54%),4~6 年患者 247 例(占 15.65%),病程在 10 年以上的患者 411 例(占 26.05%)。

本研究调查了 1 540 例 RA 患者的确诊用时,其中 1 年内明确诊断的患者共 951 例(占 61.75%),1~2 年内明确诊断的 296 例(占 19.22%),诊断用时在 5 年以上的患者 172 例(占 11.17%)。

2.4 RF 与 CCP 阳性率分析

本研究对 RA 患者的 RF 和 CCP 的阳性率进行了分析,结果显示 RF 阳性率为 86.13%,CCP 阳性率

为 82.45%,RF 阳性率显著高于 CCP 抗体阳性率( $P<0.05$ ),而 7.02%的患者诊断缺乏血清学证据,见表 2。

表 2 RF 和 CCP 阳性率( $n=1\ 168$ )

指标	例数	阳性率/%
RF 阳性	1 006	86.13
CCP 阳性	963	82.45
RF 阳性或者 CCP 阳性	1 086	92.98
RF 阳性,CCP 阴性	123	10.53
CCP 阳性,RF 阴性	80	6.85
RF 阴性且 CCP 阴性	82	7.02

2.5 证候与年龄、性别、病程、RF 及 CCP 的关系

研究显示,RA 证候按照占有比,从多到少依次为湿热痹阻证>寒湿痹阻证>肝肾不足证>痰瘀痹阻证>风湿痹阻证>气血不足证<sup>[7]</sup>。对不同年龄组患者及

不同性别 RA 患者的证候分型进行了分析,差异无统计学意义。对不同证型的类风湿关节炎患者病程进行方差分析,组间分析显示, $F=4.386, P=0.001$ ,说明不同证型的类风湿关节炎患者的病程差异有统计学意义。进一步采用 LSD(L)法进行两两间多重比较,结果显示痰瘀痹阻证、肝肾不足证患病病程与风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、气血两虚证相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余证候类型的病程两两之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究表明以痰瘀痹阻和肝肾不足为主要证候表现多见于长病程类风湿关节炎患者,见图 1。

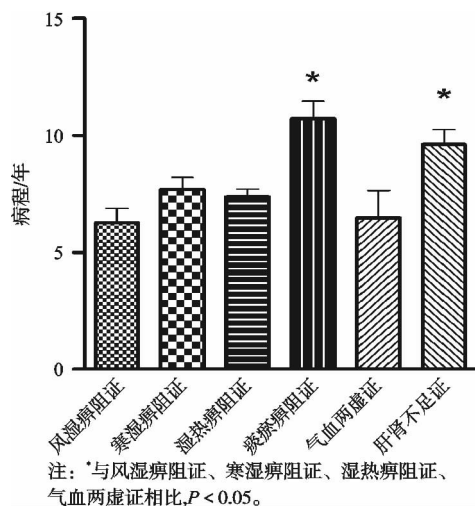


图 1 不同证候 RA 患者病程比较

不同证候类型的 RF 阳性率以痰瘀痹阻证患者最高,寒湿痹阻证最低;而 CCP 阳性率以湿热痹阻证患者最高,肝肾不足证最低。不同证候类型的 RF 与 CCP 阳性率差异无统计学意义。

### 3 讨论

类风湿关节炎是一种以慢性炎症与进行性骨破坏为特征的自身免疫性疾病,可发生于任何年龄<sup>[8]</sup>。国外 RA 流行病学调查研究显示,女性更易患病,女性与男性的患病比例为 4:1<sup>[9]</sup>,本研究共收集类风湿关节炎患者男女比例为 5.28:1,与既往研究相似。RA 患者发病年龄的中位数为 47 岁,其中 45~54 岁年龄组发病人数最多。45~54 岁是多数女性的绝经期,绝经前后女性体内激素水平变化明显,雌激素分泌减少,可能是导致该年龄组女性 RA 高发的原因<sup>[10]</sup>。《素问·上古天真论》中有“女子……七七任脉虚,天癸竭……”的论述,该年龄组女性肾气亏虚,正气不足,更易感受邪气,而易发疾病。

研究显示我国 RA 患者从出现典型的关节症状至确诊为 RA 的中位时间为 6 个月,25% 的 RA 患者经 1 年以上才能确诊<sup>[11]</sup>。本研究对 RA 患者确诊用时的调查显示,症状出现 1 年内明确诊断的患者占 61.75%,2 年内占 80.97%,而诊断用时是直接影响

RA 患者的疗效果与预后的重要因素。关节软骨和骨质的破坏可在类风湿关节炎发病 3 个月内出现<sup>[12]</sup>,一旦出现骨质侵蚀及关节畸形则难以逆转。因此,早期诊断并争取在发病 3 个月内开始治疗至关重要,延迟治疗的患者关节破坏明显较重。有近 40% 的患者不能在发病 1 年内获得明确诊断,可能错过规范化治疗的最佳时机。部分患者诊断用时较长,可能是由于 RA 患者的初发症状并不典型,而 2010 年以前国内多数医院采用美国风湿病学会(ARA)1987 年制定的 RA 分类标准,其敏感度为 39.1%,特异度为 92.4%<sup>[3]</sup>,尽管采用该分类标准诊断 RA 的特异性高,但是敏感性较差,不利于 RA 的早期诊断。另外,受地区经济状况、医疗水平、患者就诊意识等方面的影响,患者出现关节症状时不能及时就诊而延误了早期诊断。2010 年 ACR/EULAR 发布的 RA 分类标准,其敏感度为 72.3%,特异度为 83.2%<sup>[3]</sup>,在提升了诊断的敏感性的同时,部分丧失了其特异度,因此临床研究可同时参考两个指南,结合患者病情做出诊断。另外,随着对 RA 发病机制的深入研究,新的生物标志物的不断发现,更高敏感性和特异性的早期诊断标准必将出现。

本研究纳入病例病程在 3 年及以内的患者人数最多,较病程在 4~6 年和 7~10 年的患者显著增多,提示早期 RA 患者对病情的重视度更高,就治疗更为积极。随着病程的延长,RA 患者的治疗积极性会明显降低。RA 是一种慢性迁延性自身免疫疾病,早期规范化治疗是延缓 RA 骨破坏的关键,但长期治疗同样重要。国内很多患者缺乏达标治疗和长期治疗的理念,往往病情稍有控制,关节肿痛缓解后就会停止治疗,这样不仅不能很好地控制病情,使疾病容易反复发作,加大治疗难度,而且增加关节破坏或残疾的概率。

RF 和 CCP 是指南纳入的具有诊断价值的血清学指标,本研究对 RA 患者的 RF 和 CCP 阳性率进行了分析,其阳性率为 86.13% 和 82.45%,RF 阳性率显著高于 CCP。国外纵向研究显示,在 RA 发病前多年 RA 患者血清中就有 RF 和 CCP 的生成<sup>[13]</sup>。一些在关节炎症状出现时 RF 阴性的患者,在发病 1 年内也可能转化为阳性。RF 的阳性率与检测试剂和方法有很大关系,当使用标准方法检测 IgM 型 RF 时,有 3/4 的患者为血清学阳性,而用酶联免疫吸附试验检测时,阳性率可升高到 90%。文献报道 CCP 阳性率为 80%~90%<sup>[14]</sup>,本研究的结论与之相近。在本研究中,有 7.02% 的 RA 患者缺乏以 RF 和 CCP 为代表的血清学证据,说明 RA 可能是多因素参与致病的复杂性疾病。不同证候类型的 RF 阳性率以痰瘀痹阻证患者最高,寒湿痹阻证最低;而 CCP 阳性率以湿热痹阻证患者最高,肝肾不足证最低。痰瘀痹阻证患者往往

以关节顽固性肿痛为主要表现,在长病程患者中更为多见,而湿热痹阻证患者疾病活动度高,关节肿痛触热明显。乐惠荣等<sup>[15]</sup>也发现,CCP 抗体在湿热阻络型 RA 患者中最高,而邢丽丽等<sup>[16]</sup>发现瘀血痹阻及痰瘀互结证中 CCP 抗体滴度较其它证型高。成之巍<sup>[17]</sup>用 ELISA 法检测 200 例 RA 患者 IgA、IgG 及 IgM 型的 RF,发现 RF-IgG 在瘀血痹阻证中阳性率最高,而 RF-IgM 在寒湿痹阻型中最高,本研究结论与之相近,但不同证候类型的 RF 与 CCP 阳性率未有显著差异。

对不同证型的 RA 患者病程的研究显示痰瘀痹阻证和肝肾不足证多见于长病程类风湿关节炎患者,与前期研究结果相似<sup>[18]</sup>。谢丽萍等<sup>[19]</sup>分析了广西地区 RA 患者的证候与病程关系,肝肾阴虚病程最长。宋玉洁<sup>[20]</sup>通过临床观察得出 RA 早中期中医证型以湿热阻络和寒湿阻络为主,中晚期为痰瘀互结为主,晚期以肝肾阴虚为主。于秀明等<sup>[21]</sup>对 202 例 RA 患者证候研究表明,寒湿痹阻型、肾气虚寒型多见于早期,瘀血痹阻主要见于疾病晚期。查青林等<sup>[22]</sup>亦认为 RA 患者肝肾不足兼痰瘀互结证病程较其它证型长。RA 若迁延不愈,复感外邪,内含肝肾,造成肝肾不足;或是湿热蕴结日久,耗伤阴精,损及肝肾,导致肝肾不足。临床上,长病程 RA 患者容易出现腰膝酸软、畏寒肢冷等肝肾不足表现。痰浊瘀血既是 RA 的病理产物,也是致病因素。痰浊瘀血壅滞经脉,深入骨髓,胶着不去,痰瘀互结,凝滞经脉而成顽痹。

综上所述,我国 RA 患者临床特征的研究分析提示,围绝经期女性任脉虚,天癸竭,更易发病,是临床关注的重点。应从治未病理念出发,未病先防,增强体质,提升正气,避免风寒湿邪等;既病防变,如出现关节肿痛症状时及时就诊,避免骨破坏产生<sup>[23]</sup>。目前国内 RA 患者的诊断时间窗较国外还有差距,亟需进一步推动相关诊疗指南的宣传,提高基层医生诊疗水平。

致谢:本研究获得天津中医药大学第一附属医院刘维、白求恩国际和平医院李振彬、辽宁省中医院高明利、黑龙江中医药大学第一附属医院李泽光、长春中医药大学附属医院王成武、上海光华中西医结合医院何东仪、山东省中医院刘英、安徽省中医院刘健、西南医院方勇飞、重庆市第九人民医院蒋红、云南省中医院刘维超、西安市第五医院张俊莉、甘肃省中医院王海东、武汉市中医院阮崇杰、广东省中医院黄青春、河南省中医院孟庆良、河南省风湿病医院姜玉铃等教授协助调查,特此感谢。

## 参考文献

[1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MEINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[2] 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, 20: 1794-1800.

[3] 中华医学会风湿病分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[4] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.

[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]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.

[6] 国家中医药管理局. 尪痹(类风湿关节炎)中医临床路径[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 247-252.

[7] 王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602 例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查[J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 963-967.

[8] MCLNNE I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2328-2337.

[9] SYMMONS D P M, BARRETT E M, BANKHEAD C R, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register[J]. British Journal of Rheumatology, 1994, 33(8): 735-739.

[10] 陈娟, 孙华榆, 李少华. 类风湿关节炎患者血浆睾酮雌二醇及糖皮质激素水平的改变及其意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2001(4): 261-263.

[11] 刘栩, 贾园, 安媛, 等. 类风湿关节炎患者就医及治疗现状分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(9): 637-639.

[12] MCQUEEN F M, BENTON N, CRABBE J, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis Tracking individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2001, 60(9): 859.

[13] 马明坤, 温学红, 肖继, 等. 类风湿关节炎患者中医证型与实验室指标的相关性研究[J]. 医学综述, 2013, 19(16): 3063-3065.

[14] 曾小峰, 艾永兴, 甘晓丹, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎中的意义[J]. 中华风湿病杂志, 2001(5): 281-284.

[15] 乐惠荣, 梁昀, 袁惠, 等. 类风湿关节炎中医证型与抗环瓜氨酸肽抗体的相关研究[J]. 湖北中医杂志, 2008(10): 18-19.

[16] 邢丽丽, 高明利. 辽宁地区类风湿关节炎患者中医证候规律的回溯性研究[J]. 风湿病与关节炎, 2013(7): 35-38.

[17] 成之巍. 类风湿性关节炎中医证型与不同型 RF 相关性研究[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(4): 270-271.

[18] 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(3): 253-255.