

难治性类风湿关节炎影响因素分析

余雅坤 王 鑫 王红霞 王明霞 沈海丽

摘 要 **目的** 探讨难治性类风湿关节炎 (refractory rheumatoid arthritis, RRA) 的影响因素,在疾病早期为类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者提供风险分层依据,以期降低 RRA 的发生率。**方法** 选取 2021 年 1~10 月就诊于兰州大学第二医院风湿免疫科门诊及住院部的 60 例 RA 患者作为研究对象,分为 RRA 组 ($n=23$) 和 RA 组 ($n=37$),分析统计两组的临床资料,包括性别、年龄、文化程度等个人信息及首次就诊时的红细胞沉降率、C 反应蛋白等实验室数据。**结果** 合并骨质疏松、口服糖皮质激素单日最大量以及高效价抗 CCP 抗体为 RRA 的独立危险因素 ($OR>1, P<0.05$),起始治疗中含有甲氨蝶呤为保护因素 ($OR<1, P<0.05$)。受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析发现,抗 CCP 抗体预测 RRA 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.878,其最佳截断值 $>92.665\text{RU/ml}$,其敏感度和特异性为 82.6% 和 86.5%;口服糖皮质激素单日最大量预测 RRA 的 AUC 为 0.889,其最佳截断值 $>12.5\text{mg/d}$,敏感度及特异性分别为 82.6% 和 81.1%。**结论** 合并骨质疏松、既往口服糖皮质激素单日最大量、抗 CCP 抗体效价是 RRA 的危险因素,起始治疗包含甲氨蝶呤是保护因素。识别危险因素,加强保护因素,对 RRA 的发生及控制具有重要临床意义。

关键词 难治性类风湿关节炎 类风湿关节炎 影响因素

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.010

Influencing Factors of Refractory Rheumatoid Arthritis. YU Yakun, WANG Xin, WANG Hongxia, et al. Department of Rheumatology and Immunology, Lanzhou University Second Hospital, Gansu 730030, China

Abstract **Objective** To explore the influencing factors of refractory rheumatoid arthritis (RRA), and provide the basis for risk stratification of patients with rheumatoid arthritis (RA) in the early stage of the disease so as to reduce the incidence of RRA. **Methods** Sixty patients with RA who visited the outpatient and inpatient departments of Department of Rheumatology and Immunology of Lanzhou University Second Hospital from January to October 2021 were selected as the research objects, and they were divided into RRA group ($n=23$) and RA group ($n=37$). The clinical data of the two groups were retrospectively analyzed. **Results** Combined osteoporosis, maximum daily dose of oral glucocorticoid, high titers of anti-CCP antibody ($OR>1, P<0.05$) were independent risk factors for RRA, while initial treatment with methotrexate ($OR<1, P<0.05$) was protective factor for RRA. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of anti-CCP antibody for predicting RRA was 0.878, the optimal cut-off value was $>92.665\text{RU/ml}$, and the sensitivity and specificity were 82.6% and 86.5%; The AUC for predicting RRA by the maximum daily dose of oral glucocorticoid was 0.889, the optimal cut-off value was $>12.5\text{mg/d}$, and the sensitivity and specificity were 82.6% and 81.1%, respectively. **Conclusion** Combined osteoporosis, the maximum daily dose of oral glucocorticoid, and anti-CCP antibody titers are the risk factors for RRA, and methotrexate in the initial treatment is a protective factor. Identifying risk factors and strengthening protective factors has important clinical significance for the occurrence and control of RRA.

Key words Refractory rheumatoid arthritis; Rheumatoid arthritis; Influencing factors

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的全身性自身免疫性疾病。尽管慢作用抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 在 RA 治疗中已取

得广泛疗效,但有研究表明,6%~21% 的 RA 患者对包括 DMARDs 在内的药物治疗反应欠佳,表现为病情持续不缓解或反复发作,甚至出现进行性关节破坏,成为难治性类风湿关节炎 (refractory rheumatoid arthritis, RRA)^[1]。欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 工作组于 2021 年将 RRA 定义为“经过至少两种作用机制不同的生物或靶向合成的抗风湿性药物 (b/tsDMARDs) 治疗失败,症状和 (或) 体征仍然持续存在的 RA 患者”^[2]。中国风湿病学专家提出把“经过两种

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81960302);甘肃省科技计划项目 (21JR7RA437);兰州大学第二医院“萃英科技创新”项目 (CY2021-BJ-A01)

作者单位:730030 兰州大学第二医院

通信作者:沈海丽,电子邮箱:shenhli@lzu.edu.cn

csDMARD 结合 1 种 b/tsDMARD 治疗超过 3 ~ 6 个月
后,DAS28 - ESR 仍高于 5.1”作为中国 RRA 患者的
特征^[3]。本研究通过对 2021 年 1 ~ 10 月就诊于兰州
大学第二医院风湿免疫科门诊及住院部的 RA 患者
进行问卷调查及临床资料分析,探讨 RRA 的影响因
素,旨在为其临床诊治提供依据,方便在诊治过程中
预知 RA 发展为 RRA 的可能性,以期降低 RRA 的患
病率。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2021 年 1 ~ 10 月在兰州大学
第二医院风湿免疫科门诊及住院部收住的 60 例 RA
患者作为研究对象,将其分为难治组($n = 23$)和普通
组($n = 37$)。

2. 纳入标准:(1)符合 2010 年 ACR/EULAR RA
分类标准^[4]。(2)根据目前的治疗标准(达标治疗)
治疗至少 1 年。(3)2021 年中国 RRA 疾病特征:①
药物治疗失败史:a. 根据 EULAR 颁布的 RA 治疗指
南,经过两种 csDMARDs 联合 1 个 bDMARD 或 1 个
tsDMARD 治疗 3 ~ 6 个月后仍然治疗失败;b. 无法减
少糖皮质激素(glucocorticoids, GC)治疗($GCs \leq 10mg$
泼尼松或同等剂量);②疾病活动评估: DAS28 - ESR >
5.1;③同时考虑疲劳、足部关节炎、影像学进展、关节
外表现及共病等因素^[3]。将符合 2021 中国 RRA 疾
病特征者纳入难治组,不符合的纳入普通组。(4)患
者及家属对本研究知情同意,自愿参与本次调查。

3. 排除标准:①伴有重要脏器功能不全;②伴有
精神障碍;③妊娠或哺乳期女性;④临床资料不完整。

4. 方法:本研究采用问卷调查进行研究。调查问
卷是根据相关文献并基于我国学者现有研究基础上的
自拟问卷。问卷由受访者个人信息调查表(包括性
别、年龄、文化程度、家庭人均月收入)、既往 RA 病
情调查表(包括病程、既往口服 GC 单日最大剂量、起
病时关节肿痛情况、既往用药史、是否合并其他疾
病)、Morisky 服药依从性评分表(包括是否有时忘记
服药、是否觉得要坚持治疗计划有困难等),收集患者
首次就诊的实验室指标(包括 ESR、CRP、抗 CCP 抗体、
RF - IgG、RF - IgA、RF - IgM、IgA、IgM、IgG)^[5]。问卷
的填写采用一对一问答的形式进行,不进行诱导、暗
示及主观臆想,在 2021 年 1 ~ 10 月就诊于兰州大学
第二医院风湿免疫科门诊及住院部的 RA 患者中,发
放问卷 75 份,进行一对一问卷调查,根据排除标准剔
除不合格问卷后得到有效问卷共 60 份,应答率为
80.00%,将此 60 例患者纳入研究并分组,间隔 1 周

后采用同一问卷进行重测,重测信度为 72.87%。本
研究获得兰州大学第二医院医学伦理学委员会批准
(伦理学审批号:2022A - 212)。

5. 质量控制:(1)问卷的质控:本次调查所使用
的自拟问卷,是根据本研究的研究目的和内容,结合
相关背景,参考国内外文献所得,在正式使用前对 38
例患者进行预调查,并根据预调查内容适当调整。调
查表 Cronbach's α 系数为 0.707。(2)调查员质控:
调查员由兰州大学第二医院 1 名在读硕士研究生和
兰州大学第二医院风湿免疫科 1 名主治医师组成,调
查前对全部调查员进行培训。(3)数据录入采用双
人平行录入,并且进行交叉核验,同时使用 EpiData
3.1 软件进行逻辑检查,避免数据遗漏或出错。

6. 统计学方法:使用 EpiData 3.2 软件建立数据
库,进行双录入,录入程序设有逻辑审校和核查程序,
控制数据质量;使用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进
行统计分析;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,
采用 t 检验或 Mann - Whitney U 秩和检验;计数资料
以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;多因素
分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统
计学意义。

结 果

1. 一般数据比较:纳入调查的 60 例患者中,难治
组男性 6 例,女性 17 例;普通组男性 6 例,女性 31
例;患者年龄为 20 ~ 76 岁,平均年龄为 48.85 ± 1.64
岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义,具有可
比性,详见表 1。

表 1 一般资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	性别		年龄(岁)
	男性	女性	
难治组($n = 23$)	6(10.00)	17(28.33)	52.74 ± 9.55
普通组($n = 37$)	6(10.00)	31(51.67)	46.43 ± 13.94
t/χ^2	0.154		1.907
P	0.695		0.062

2. RRA 影响单因素分析:两组患者性别、年龄、
文化水平、以及 IgG、IgM、IgA 等水平比较,差异无统
计学意义;两组患者病程、起始治疗方案中是否包含
甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、是否合并骨质疏松
(osteoporosis, OP)、既往口服 GC 的单日最大量(泼尼
松或同等剂量)、药物依从性评分以及 DAS28 - ESR、
抗 CCP 抗体、RF - IgA、RF - IgM、RF - IgG 水平比较,
差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 RRA 单因素分析[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

影响因素	难治组($n=23$)	普通组($n=37$)	z/t	P
病程(年)	3.00(2.00,6.50)	12.00(6.00,20.00)	-4.322	0.000
合并 OP	20(86.96)	8(21.62)	24.326 *	0.000
DAS28 - ESR	5.85 $\pm$ 1.51	4.28 $\pm$ 1.11	4.636	0.000
药物依从性评分(分)	4.35 $\pm$ 1.26	6.41 $\pm$ 1.10	-6.626	0.001
起始治疗中包含 MTX	5(21.74)	11(29.73)	-13.377 *	0.000
口服 GC 单日最大量(mg/d)	0.00(0.00,10.00)	30.00(15.00,60.00)	-5.302	0.000
抗 CCP 抗体(RU/ml)	7.00(5.00,153.00)	153.00(71.00,200.00)	-3.305	0.001
RF - IgA(IU/ml)	22.00(20.00,183.50)	173.10(120.00,200.00)	-3.416	0.001
RF - IgM(IU/ml)	170.00(20.00,200.00)	200.00(200.00,200.00)	-3.005	0.003
RF - IgG(IU/ml)	20.00(20.00,110.00)	20.00(20.00,20.00)	2.349	0.019

3. RRA 影响多因素分析:二元 Logistic 回归分析显示 RA 患者合并 OP、既往口服 GC 单日最大量、高效价抗 CCP 抗体($OR > 1, P < 0.05$)为 RRA 发生的

独立危险因素,另外,起始治疗中包含 MTX 为保护因素($OR < 1, P < 0.05$),详见表 3。

表 3 RRA 多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P	OR(95% CI)
合并 OP	3.126	1.557	4.033	0.045	22.783(1.078 ~ 481.464)
抗 CCP 抗体(RU/ml)	0.032	0.015	4.618	0.032	1.033(1.003 ~ 1.064)
口服 GC 单日最大量(mg/d)	0.182	0.088	4.297	0.038	1.200(1.010 ~ 1.426)
起始治疗中包含 MTX	4.152	1.937	4.594	0.032	0.016(0.000 ~ 0.701)

4. ROC 曲线下面积分析:OP、抗 CCP 抗体、既往口服 GC 单日最大量及起始治疗方案中包含 MTX 的 ROC 曲线结果,详见表 4、图 1 所示。ROC 曲线分析可见合并 OP、既往口服 GC 单日最大量和抗 CCP 抗体

对 RRA 具有较高的预测准确性,既往口服 GC 单日最大量 $> 12.5\text{mg/d}$ 对 RRA 预测的敏感度为 82.6%,特异性为 81.1%;抗 CCP 抗体 $> 92.665\text{RU/ml}$ 对 RRA 预测的敏感度为 82.6%,特异性为 86.5%(表 5)。

表 4 不同指标预测 RRA 的曲线下面积

项目	标准误	P	AUC(95% CI)
合并 OP	0.057	0.000	0.845(0.735 ~ 0.956)
抗 CCP 抗体(RU/ml)	0.048	0.000	0.878(0.785 ~ 0.972)
口服 GC 单日最大量(mg/d)	0.047	0.000	0.889(0.798 ~ 0.980)
起始治疗方案中包含 MTX	0.067	0.002	0.257(0.126 ~ 0.388)

表 5 最佳界值结果

项目	AUC	最佳界值	敏感度(%)	特异性(%)	cut - off
抗 CCP 抗体(RU/ml)	0.878	0.691	82.60	86.50	92.665
口服 GC 单日最大量(mg/d)	0.889	0.637	82.60	81.10	12.500

讨 论

RA 作为风湿免疫科最常见的疾病,但仍有部分 RRA 患者暴露于多种 DMARDs 中无法获益,由于 RRA 的发生机制尚不明确,故临床中识别出难治患者为时已晚,治疗难度大,因此,明确 RRA 形成的影响因素,为在疾病早期对患者进行风险分层提供依据,对高危患者采取更积极的治疗策略,以求达到低

疾病活动度或缓解,缩短疾病持续时间,降低 RRA 的患病率。

本研究中单因素分析显示,两组患者病程、药物依从性评分、DAS28 - ESR 以及类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平比较,差异有统计学意义。有研究表明,RA 病程越长,软骨破坏率越高,病程少于 5 年与病程 5 ~ 10 年的 RA 患者比较,软骨病变的检出

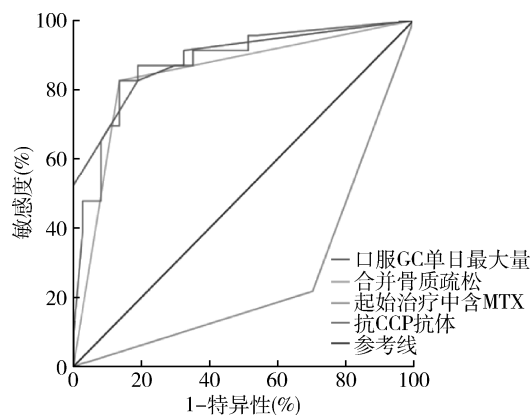


图1 不同指标预测 RRA 的 ROC 曲线

率分别为 21.1% 和 58.3%^[6]。长病程患者易合并抑郁状态,抑郁症作为炎症性风湿病致残的独立危险因素,大大降低了 RA 对治疗的反应性及获得缓解的可能^[7-9]。有调查表明,RA 患者药物依从性极低,在我国约有 62% 的 RA 患者不遵从医生制定的 DMARDs 处方^[10]。郭锦煜等^[11]研究同样认为,药物依从性低是目前 RA 控制不佳的重要危险因素,与本研究结果一致。一项前瞻性研究证明,RA 缓解的早期预后因素主要是疾病活动性和放射学评分,ESR 与炎症水平呈正相关,且 DAS-ESR 值能在一定程度反映病情活动,高水平 DAS28-ESR 往往预示难以缓解的炎性状态,造成难治^[12]。据报道,RF 与抗 CCP 抗体对侵蚀性病程有预测价值,其高基线值与更严重的放射学损伤相关,故血清阳性的病例或许更易进展为 RRA^[13]。

单因素分析易受混杂因素干扰,而多因素分析能辨认出较独立的影响因素。本研究多因素分析结果提示,两组患者既往口服 GC 单日最大量存在明显差异,虽已有试验证明 GC 可缓解 RA 关节肿痛及晨僵症状,改善病情活动,延缓影像学进展^[14]。但与既往研究不同的是,本研究发现,RA 患者口服 GC 单剂量越大,越容易进展为 RRA,且当剂量 $>12.5\text{mg/d}$ 时,对 RRA 发生的预测敏感度为 82.6%,特异性为 81.1%。一项国外研究同样提示,RA 患者前期 GC 治疗失败史与后期对 b/tsDMARD 治疗反应欠佳相关,并以 GC 剂量 $\geq 3\text{mg/d}$ 为独立临界值^[15]。GC 可能导致 RA 患者致残致畸风险升高,且两者呈明显剂量依赖性,每天口服 GC 的 RA 患者中有 25% 出现脊椎畸形,未使用过 GC 的对照组中仅为 13%^[16]。GC 量在 $2.5 \sim 7.5\text{mg/d}$ 时 RA 患者发生脊椎骨折风险升高约 2 倍,超过 7.5mg/d 时则增加至 4 倍以上,停止口服 GC 后,所有骨折风险则迅速下降至基线^[17]。

此外,GC 与感染、心血管疾病、肾脏疾病、胃肠道反应、糖尿病、肥胖症的发生风险均密切相关^[18]。残疾与合并症的出现无疑增加了 RA 的治疗难度,使其更容易进展到难治阶段。

本研究中难治组合并 OP 的患者显著多于普通组,此与 Hauser 等^[19]调查结果相似,OP 在 RA 患者中的发生率约为一般人群的 2 倍。OP 与全身炎症和细胞因子释放(如 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$)相关,炎症-RANKL/RANK/OPG 系统介导的破骨细胞活动增加,以及抗 CCP 抗体介导的破骨细胞激活,都是骨丢失的决定因素^[20-22]。GC 在 RA 治疗中的广泛应用,抑制间充质干细胞分化为成骨细胞,减少骨基质中糖蛋白的产生,继发性激活甲状腺旁腺功能,促进破骨细胞的成熟和活化,导致骨微结构的损伤和骨数量、质量的下降^[23]。近年来有研究认为,骨硬化蛋白抗体可作为治疗 OP 的新靶点,但其已被证明可能会促进 $\text{TNF}-\alpha$ 诱导的 p38 和 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 的活化而加重 RA 病情^[24]。故 RA 与 OP 相互作用,彼此限制用药,使机体炎症和骨破坏加剧,诱导 RA 进展为 RRA。

抗 CCP 抗体作为 RA 诊断中最重要的生物学标志物之一,是评估病情活动的重要依据,也是侵袭性病程的预后指标^[13]。本研究结果同样支持该结论,RRA 患者既往首次就诊时的抗 CCP 抗体效价明显高于普通 RA 患者,抗 CCP 抗体 $>92.665\text{RU/ml}$ 预测 RRA 发生的敏感度为 82.6%,特异性为 86.5%。相比于抗 CCP 抗体阴性的 RA 患者,阳性者会表现出更严重的 Th17/Treg 失衡及高水平炎性细胞因子,尤其当抗 CCP 抗体持续存在时,B 淋巴细胞被不断募集从而持续激活免疫反应^[25]。意味着严重关节破坏和关节外表现的 HLA-DRB1 共享表位等位基因(SE),被证明与抗 CCP 抗体相关,两者存在协同作用,共同诱导 RA 的发生与加重^[26,27]。总之,具有高效价抗 CCP 抗体的 RA 患者往往病情更重,更易伴随严重放射学损伤,对 $\text{TNF}-\alpha$ 抑制剂治疗反应性普遍不及一般患者,治疗难度大,是 RRA 的高危因素^[28]。

本研究提示 RA 患者起始治疗方案中包含 MTX 是难治发生的可能保护性因素,2021 年 ACR 指南同样建议对未接受过 DMARDs 治疗的中高疾病活动度 RA 患者使用 MTX 起始治疗^[29]。MTX 作为 RA 治疗的基石,通过增加腺苷水平,激活细胞内级联反应,促进整体抗炎状态,还能激活腺苷 A2A 受体,限制泡沫细胞的形成,刺激胆固醇反向转运,发挥心脏保护作用,为 RA 患者提供显著生存益处^[30,31]。有研究表

明,使用 MTX 与未使用 MTX 的 RA 患者病死率风险比为 0.4,而其他 csDMARDs 则对病死率无明显影响,故在诊断后早期引入 MTX 可能是改善预后最重要的步骤,能在一定程度避免 RRA 的发生^[32,33]。

既往已有对 RA 预后不良因素的探索,本研究进一步证实口服 GC 单日剂量越大、抗 CCP 抗体效价越高以及合并 OP 的 RA 患者更易进展为 RRA,起始治疗方案中包含 MTX 具有保护意义。因此,在疾病早期完善 OP 和骨量减少的筛查,对无禁忌症患者尽可能采取 MTX 起始治疗,对高危患者及时引入 b/tsDMARDs,或许能够降低 RRA 的发病风险。

本研究样本量较小,两组患者间文化水平、家庭收入、DAS28-ESR、RF 值等指标虽未纳入影响因素,但现有数据趋势及既往研究结果提示,更大规模的样本量可能会带来统计学方面的改变。本研究为回顾性分析,所涉及的实验室检查仅为就诊期间一次的化验结果,仅用一次数据反映一段时间的炎性状态难免存在偏倚。目前关于 RRA 影响因素的研究较少,期待相关大型前瞻性研究,探索预测 RRA 的生物学标志物,为该人群今后的诊疗策略提供新思路。

参考文献

- Melville AR, Kearsley-Fleet L, Buch MH, *et al.* Understanding refractory rheumatoid arthritis: implications for a therapeutic approach [J]. *Drugs*, 2020, 80(9): 849-857
- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PMJ, *et al.* EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80: 31-35
- Li H, Zhu H, Xu L, *et al.* The characteristics and its contributing factors of refractory rheumatoid arthritis, view orrf the rheumatologists of China: results of a nationwide cross-sectional survey[J]. *Clinical Rheumatology*, 2021, 40(10): 4029-4038
- 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: 1580-1588
- Morisky DE, Ang A, Krousel Wood M, *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens*, 2008, 10(5): 348-354
- 梁柳琴, 许韩师, 杨岫岩, 等. 类风湿关节炎血清基质金属蛋白酶-3 检测及其临床意义[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2004, 25(z1): 128-131
- Lowe B, Willand L, Eich W, *et al.* Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases[J]. *Psychosom Med*, 2004, 66: 395-402
- Kekow J, Moots R, Khandker R, *et al.* Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2011, 50:

- 401-409
- Margaretten M, Julian L, Katz P, *et al.* Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms[J]. *Int J Clin Rheumatol*, 2011, 6: 617-623
- Xia Y, Yin R, Fu T, *et al.* Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis [J]. *Patient Preference and Adherence*, 2016, 10: 735
- 郭锦煜, 丁旭东, 王晓霞. 生物制剂治疗类风湿关节炎的药物依从性研究[J]. *中国处方药*, 2017, 15(4): 12-16
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, *et al.* Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004, 63(6): 675-680
- Van Steenberg HW, Ajeganova S, Forslind K, *et al.* The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74(1): e3-e3
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(3): 142-146
- Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, *et al.* Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: a retrospective cohort study from the FIRST registry [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 40: 86-96
- De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Bijlsma JIJ, *et al.* Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2001, 40(12): 1375-1383
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, *et al.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15(6): 993-1000
- Luis M, Freitas J, Costa F, *et al.* An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2019, 18(7): 581-590
- Hauser B, Riches PL, Wilson JF, *et al.* Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(10): 1759-1766
- Lacativa PGS, Farias MLF. Osteoporosis and inflammation[J]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2010, 54(2): 123-132
- Zhu TY, Griffith JF, Qin L, *et al.* Alterations of bone density, microstructure, and strength of the distal radius in male patients with rheumatoid arthritis: a case-control study with HR-Pqct[J]. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*, 2014, 29: 2118-2129
- Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, *et al.* Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 330-339
- Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(2): 598-608

(下转第 82 页)

- [J]. Prim Care, 2020, 47(4): 645–659
- 5 Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, *et al.* Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 694–700
 - 6 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762–784
 - 7 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15–28
 - 8 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 455–460
 - 9 Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan[J]. Endocr Pract, 2011, 17(Suppl 2): 1–53
 - 10 谢丹. 胰岛素泵强化治疗老年早期糖尿病肾脏病的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(11): 782–783
 - 11 Chowdhury TA, Srirathan D, Abraham G, *et al.* Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease? [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2): 156–161
 - 12 Wu C, Qin N, Ren H, *et al.* Metformin regulating miR-34a pathway to inhibit Egr1 in rat mesangial cells cultured with high glucose [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 6462793
 - 13 Lin YC, Chen YC, Hsiao HP, *et al.* The effects of acarbose on chemokine and cytokine production in human monocytic THP-1 cells [J]. Hormones (Athens), 2019, 18(2): 179–187
 - 14 Su B, Liu H, Li J, *et al.* Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2015, 7(5): 729–739
 - 15 Rösen P, Osmers A. Oxidative stress in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is diminished by acarbose[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(9): 575–586
 - 16 Gu Y, Wang X, Li J, *et al.* Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1785
 - 17 Song L, Kong X, Yang Z, *et al.* Acarbose reduces low-grade albuminuria compared to metformin in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 4451–4458
 - 18 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311–398
 - 19 刘伟国. 2型糖尿病应用甘精胰岛素联合口服降糖药治疗的效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(5): 876–877
 - 20 梁义丽. 初诊老年2型糖尿病患者使用门冬胰岛素30联合二甲双胍治疗的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(2): 92–94
 - 21 刘江, 郑桂梅, 王晓聪. 甘精胰岛素联合二甲双胍与门冬胰岛素30治疗2型糖尿病的效果对比[J]. 中国实用医药, 2017, 12(34): 93–94
 - 22 Li J, Ji J, Liu F, *et al.* Insulin Glargine and Acarbose in the treatment of elderly patients with diabetes[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(3): 609–613

(收稿日期: 2022-04-26)

(修回日期: 2022-11-08)

(上接第40页)

- 24 Baek K, Hwang HR, Park HJ, *et al.* TNF- α upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet[J]. Journal of Cellular Physiology, 2014, 229(5): 640–650
- 25 Taha HA, Hozayen WG, Okasha AM, *et al.* Investigating the balance between Th17/Treg cells in rheumatoid arthritis and its association with disease activity[J]. Journal of Child Science, 2019, 9(1): e75–e83
- 26 Bang SY, Lee KH, Cho SK, *et al.* Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status[J]. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2010, 62(2): 369–377
- 27 Singwe-Ngandeu M, Finckh A, Bas S, *et al.* Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptides and association with HLA-DRB1 shared epitope alleles in African rheumatoid arthritis patients [J]. Arthritis Research & Therapy, 2010, 12(2): 1–7
- 28 Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, *et al.* High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19: 194
- 29 Alten R, Mischkewitz M. 2021 ACR guideline reflects changes in RA treatment[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2021, 17(9): 513–514
- 30 Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 301–307
- 31 Bălănescu AR, Bojincă VC, Bojincă M, *et al.* Cardiovascular effects of methotrexate in immunemediated inflammatory diseases[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019, 17(2): 1024–1029
- 32 Choi HK, Hernán MA, Seeger J D, *et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study[J]. The Lancet, 2002, 359(9313): 1173–1177
- 33 Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D, *et al.* Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs[J]. Clinical Rheumatology, 2013, 32(12): 1735–1742

(收稿日期: 2022-04-30)

(修回日期: 2022-05-16)