

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.04.021

类风湿关节炎合并糖代谢异常患者的临床特征*

周俊, 臧银善[△], 程路, 于哲, 徐艳, 高玲

宿迁市第一人民医院/江苏省人民医院宿迁分院风湿免疫科, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)合并糖代谢异常的临床特点及危险因素。方法 以 311 例 RA 患者为研究对象,分为单纯 RA 组、合并空腹血糖受损(IFG)组与合并 2 型糖尿病(T2DM)组,比较各组患者的临床资料,包括人口学特征;吸烟、饮酒习惯;体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(sUA)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等检测结果;糖皮质激素(GC)、硫酸羟氯喹(HCQ)、氨甲蝶呤(MTX)等用药情况;28 个关节疾病活动指数(DAS28)-ESR 及疼痛视觉模拟(VAS)评分等。采用 Logistic 回归分析 RA 患者发生 IFG 和 T2DM 的危险因素。结果 合并 IFG 组年龄、CRP、脂代谢紊乱患者的比例及 GC 的使用率均高于单纯 RA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单纯 RA 组年龄、RA 病程、BMI、TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、脂代谢紊乱患者的比例、GC 使用率、DAS28-ESR、VAS 评分明显低于合并 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 多因素分析发现,年龄增加、使用 GC 是 RA 患者发生 IFG 的独立危险因素;年龄增加,RA 病程长,TG、LDL-C 水平升高及使用 GC 均为 RA 患者发生 T2DM 的独立危险因素。结论 RA 合并 IFG 和 T2DM 患者存在多种代谢指标异常,年龄增加和使用 GC 导致 RA 患者发生 IFG 的可能性增加;年龄增加,RA 病程长,TG、LDL-C 水平升高及使用 GC 均可导致 RA 患者发生 T2DM 的可能性增加。

关键词: 类风湿关节炎; 空腹血糖受损; 2 型糖尿病; 危险因素**中图法分类号:** R593.2**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2021)04-0503-03

类风湿关节炎(RA)是以滑膜炎为主要病理改变的自身免疫性疾病,除关节病变外,可有多系统损伤。新型治疗方法的出现明显改善了 RA 患者的生存质量,但仍存在合并症如糖尿病、心血管疾病(CVD)等增加的风险,从而影响患者预后。RA 患者 2 型糖尿病(T2DM)的发生率高于一般人群已经被多项研究证实^[1-2],其代谢异常值得深入研究。本研究通过分析本院 RA 合并 T2DM 和空腹血糖受损(IFG)患者的临床资料,探讨 RA 患者代谢异常的临床特征,为临床诊疗提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2015 年 11 月至 2019 年 11 月在本院就诊的 311 例 RA 患者为研究对象,所有患者的 RA 诊断均符合美国风湿病学会(ACR)1987 年修订或 2010 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)修订的 RA 分类标准^[3-4]。排除其他结缔组织病、严重感染、肝肾功能障碍及其他代谢性疾病。311 例 RA 患者中男 73 例,女 238 例;年龄 18~81 岁,平均(55.8 ± 11.9)岁。根据相关诊断标准,将 RA 患者分为合并 T2DM 组、合并 IFG 组和单纯 RA 组。

1.2 方法 采用横断面研究及回顾性分析,收集 311

例 RA 患者的临床资料,包括人口学特征;吸烟、饮酒习惯;体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(sUA)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等检测结果;糖皮质激素(GC)、硫酸羟氯喹(HCQ)、氨甲蝶呤(MTX)等用药情况;28 个关节疾病活动指数(DAS28)-ESR 及疼痛视觉模拟(VAS)评分等。

1.3 诊断标准 T2DM 与 IFG 诊断标准参照 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准;脂代谢紊乱诊断采用《中国成人血脂异常预防指南(2016 年修订版)》诊断标准;高尿酸血症(HUA)的诊断:男性血清尿酸(sUA)≥420 μmol/L,绝经前女性 sUA≥360 μmol/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检

* 基金项目:江苏省宿迁市科技计划项目(S201815,Z2018050)。

[△] 通信作者, E-mail: syzang@163.com。

本文引用格式:周俊,臧银善,程路,等.类风湿关节炎合并糖代谢异常患者的临床特征[J].检验医学与临床,2021,18(4):503-505.

验;危险因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RA 患者各组间基本资料比较 合并 IFG 组年龄、CRP、脂代谢紊乱患者的比例及 GC 的使用率均高

于单纯 RA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。单纯 RA 组年龄、RA 病程、BMI、TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、脂代谢紊乱患者的比例、GC 的使用率、DAS28-ESR、VAS 评分明显低于合并 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 RA 患者间基本资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	女	RA 病程(年)	吸烟史	饮酒史	肥胖	BMI(kg/m ²)	脂代谢紊乱
单纯 RA 组	224	54.10±12.60	165(73.7)	5.00(1.00,12.00)	18(8.0)	16(7.1)	8(3.6)	22.87±3.79	112(50.0)
合并 IFG 组	35	59.20±9.46	28(80.0)	4.00(1.00,10.00)	3(8.6)	1(2.9)	12(3.4)	23.56±3.20	24(68.6)
合并 T2DM 组	52	60.56±7.94	45(86.5)	10.00(3.25,20.00)	3(5.8)	2(3.8)	18(3.5)	24.06±3.84	38(73.1)
<i>P</i> ₁		0.033	0.423	0.675	1.000	0.483	0.298	0.168	0.041
<i>P</i> ₂		<0.001	0.050	0.009	0.774	0.54	0.205	0.045	0.003

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	HUA	sUA (μmol/L)	RF (IU/mL)
单纯 RA 组	224	1.16±0.63	4.33±0.98	2.78±0.74	1.12±0.30	4.94±0.60	5.34±0.45	9(4.0)	255.56±74.65	164.5(30.43,573.0)
合并 IFG 组	35	1.10±0.59	4.63±0.92	3.06±0.72	1.09±0.32	6.52±0.27	5.53±0.48	2(5.7)	260.06±84.76	281.0(25.5,726.0)
合并 T2DM 组	52	1.86±1.29	4.89±1.04	3.28±0.74	1.07±0.29	8.10±2.34	7.50±1.47	3(5.8)	258.17±80.88	44.5(34.73,780.5)
<i>P</i> ₁		0.512	0.063	0.089	0.323	<0.001	0.042	0.648	0.940	0.648
<i>P</i> ₂		<0.001	<0.001	<0.001	0.693	<0.001	<0.001	0.704	0.945	0.103

组别	<i>n</i>	抗 CCP 抗体 (AU/mL)	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	DAS28- ESR	VAS	HCQ	MTX	GC
单纯 RA 组	224	210.63(20.86,1 600.00)	60.28±32.66	18.83(8.97,54.40)	5.39±1.80	4.53±1.53	118(52.7)	129(57.6)	64(28.6)
合并 IFG 组	35	353.03(25.90,1 733.68)	67.50±33.26	42.80(10.30,68.90)	5.67±1.43	4.80±1.55	18(51.4)	18(51.4)	17(48.6)
合并 T2DM 组	52	212.22(15.81,1 600.00)	72.10±37.14	23.49(10.37,74.5)	5.96±1.47	5.19±1.52	20(38.5)	24(46.2)	36(69.2)
<i>P</i> ₁		0.541	0.199	0.016	0.214	0.474	0.890	0.494	0.018
<i>P</i> ₂		0.905	0.036	0.191	<0.001	0.003	0.065	0.135	<0.001

注:*P*₁ 为单纯 RA 组与合并 IFG 组比较;*P*₂ 为单纯 RA 组与合并 T2DM 组比较。

2.2 RA 合并 IFG 危险因素分析 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加、LDL-C、CRP 水平升高及使用 GC 是 RA 患者发生 IFG 的危险因素;多因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加、使用 GC 均为 RA 患者发生 IFG 的独立危险因素。年龄每增加 1 岁风险增加了 3.7%;使用 GC 的患者风险增加了 245.8%。见表 2。

表 2 RA 合并 IFG 的危险因素分析

项目	单因素 Logistic 回归分析				多因素 Logistic 回归分析			
	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)			<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)		
年龄	0.020	1.038(1.006~1.071)			0.043	1.037(1.001~1.074)		
LDL-C	0.042	1.626(1.018~2.596)						
CRP	0.014	1.010(1.002~1.018)						
使用 GC	0.026	2.578(1.578~5.924)			0.006	3.458(1.419~8.429)		

2.3 RA 合并 T2DM 危险因素分析 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加,RA 病程长,BMI、TC、TG、LDL-C、ESR、CRP 升高,以及使用 GC 均与 RA 患者发生 T2DM 有关;多因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加,RA 病程长,TG、LDL-C 水平升高及使用 GC 均是 RA 患者发生 T2DM 的独立危险因素。年龄每增加 1 岁,RA 患者发生 T2DM 的风险增加了

4.3%;病程每增加 1 年,RA 患者发生 T2DM 的风险增加 3.5%;RA 患者 TG 与 LDH-C 水平每增加 1 mmol/L 使发生 T2DM 的风险分别增加了 153.0%和 315.2%;使用 GC 的患者发生 T2DM 的风险增加了 176.4%。见表 3。

表 3 RA 合并 T2DM 的危险因素分析

项目	单因素回归分析			多因素回归分析		
	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)		<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	
年龄	0.001	1.052(1.021~1.083)		0.031	1.043(1.004~1.084)	
RA 病程	0.007	1.038(1.010~1.066)		0.043	1.035(1.001~1.071)	
BMI	0.045	1.082(1.002~1.169)				
TC	0.001	1.679(1.250~2.252)				
TG	<0.001	2.341(1.606~3.412)		0.001	2.530(1.539~4.159)	
LDL-C	<0.001	2.334(1.539~3.541)		0.034	4.152(1.114~15.483)	
ESR	0.025	1.010(1.001~1.019)				
CRP	0.036	1.006(1.005~1.012)				
使用 GC	0.026	2.578(1.578~5.924)		0.010	2.764(1.269~6.020)	

3 讨 论

糖尿病是 RA 患者死亡的重要预测因素,二者均可以导致发生 CVD 的风险增加^[5]。RA 患者代谢异常发生率越高,则发生 CVD 的风险也越高,这与疾病

的慢性炎症、药物使用和生活方式因素有关^[6]。因此,RA 患者糖代谢紊乱应引起临床医生的重视。本回顾性研究分析了 RA 患者的代谢异常,发现合并 T2DM 的 RA 患者年龄更大、病程更长,BMI、TC、TG、LDH-C 水平,以及 DAS28-ESR 评分、GC 暴露率更高。其中,高 BMI 和脂代谢紊乱均与 CVD 有关。单因素 Logistic 回归分析显示,RA 患者发生 T2DM 的危险因素有年龄增加,RA 病程长,BMI、TC、TG、LDL-C、ESR、CRP 升高及使用 GC 等。其中,年龄增加,RA 病程长,TG、LDL-C 水平升高,以及使用 GC 可能是其独立的危险因素。本研究结果显示,RA 合并 T2DM 患者平均年龄比单纯 RA 患者更大,与糖尿病患病率随年龄增加而增加的特点相符合,这与一项来自丹麦的研究结论一致^[7],具体机制可能与随着年龄的增加,机体葡萄糖耐受性进一步恶化有关。同时,有研究发现,长病程的 RA 患者更容易合并 T2DM,可能由于长期的炎症反应过程对葡萄糖代谢产生了不利影响,也可能与持续接触影响糖代谢的药物有关^[8-9]。因此,年龄较大的 RA 患者,疾病持续时间越长,患糖尿病的可能性越大。

RA 与血脂的关系较为复杂,有研究表明,RA 患者可表现为血脂正常,也可出现脂代谢的紊乱,可能与疾病病程、分期、活动度、治疗策略的不同有关^[10-11]。有研究发现,合并 T2DM 的 RA 患者表现出更高的 TC、TG、LDL-C 水平,可能与炎症反应及药物的使用有关。在 RA 治疗中,使用 GC 是 IFG、T2DM 发生的重要预测因素,合并 IFG 组与合并 T2DM 组患者 GC 使用率均高于单纯 RA 组,与文献^[1,12]报道相符,可能与长期使用 GC 导致 RA 患者胰岛素敏感性下降有关。IFG 是 T2DM 病程中的一个过渡性阶段,多因素 Logistic 回归分析发现,年龄增加和使用 GC 是 RA 患者发生 IFG 的独立危险因素。

由于本研究为回顾性、横断面研究,在资料的收集方面存在缺失,如缺失糖尿病家族史、GC 使用疗程及剂量等信息;缺乏分组的随机性,不同治疗和结果之间可能存在不确定关系;未进行糖耐量试验,可能导致小部分糖耐量降低的患者被误分类为单纯 RA 组。因此,开展多中心、大样本、前瞻性研究有助于获得更有价值的结果。

综上所述,本研究提示了 RA 患者糖代谢异常的临床特征,影响其发生的因素有年龄、RA 病程、脂代谢异常和 GC 的使用等。临床上应当重视对 RA 患者发生糖代谢异常的风险进行评估,做到早期预防与治疗,有助于减少 RA 患者 T2DM 的发生,从而最大限度地改善 RA 患者的预后。

参考文献

[1] RUSCITTI P, URSINI F, CIPRIANI P, et al. Prevalence

- of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (34): e7896.
- [2] ALBRECHT K, RAMOS A L, FALK H, et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data [J]. *Rheumatology*, 2018, 57(2): 329-336.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] CHRISTIE M B, JESSICA M S, CAROLYN T T, et al. Monitoring diabetes in patients with and without rheumatoid arthritis: a medicare study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R166.
- [6] WIBETO E, IKDAHL E, ROLLEFSTAD S, et al. Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 153-160.
- [7] EMAMIFAR A, LEVIN K, JENSEN H I. Patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis are at increased risk of diabetes mellitus: an observational cohort study [J]. *Acta Reumatol Port*, 2017, 42(4): 310-317.
- [8] LIU X, FINE J P, CHEN Z, et al. Prediction of the 20-year incidence of diabetes in older Chinese: application of the competing risk method in a longitudinal study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e5057.
- [9] STREHL C, JOHANNES W B, WIT M D, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 952-957.
- [10] NURMOHAMED M T, HESLINGA M, KITAS G D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(12): 693-704.
- [11] TOMS T E, PANOULAS V F, DOUGLAS K M, et al. Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation than individual lipid components in patients with rheumatoid arthritis? [J]. *Angiology*, 2011, 62(2): 167-175.
- [12] URSINI F, RUSSO E, D'ANGELO S, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: an OGTT study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2552.

(收稿日期:2020-05-10 修回日期:2020-10-23)