

• XXXX •

基于真实世界研究探析类风湿关节炎合并疲劳的临床特征

彭秋伟, 姜泉*, 王建*, 巩勋, 张淑娟

(中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 目的: 评估类风湿关节炎(RA)患者合并疲乏的临床特征、影响因素, 以期指导临床治疗。方法: 基于中国中医风湿病注册研究信息平台(CERTAIN)多中心真实世界队列, 纳入2019—2025年的RA患者。采集人口学、病情评估指标、实验室指标及中医证候分析RA合并疲劳患者的中医证候及临床特点。以Spearman相关性分析和Logistic回归分析RA合并疲劳的相关因素。结果: 共纳入3 021例RA患者, 疲乏者2 007例(66.43%)。与无疲乏组比较, 疲乏组年龄更大、病程更长, 28关节疾病活动度评分(DAS28)、关节肿胀数(SJC)、关节压痛数(TJC)、健康评估问卷(HAQ)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、患者疾病评估分数(PGA)均更重($P<0.01$)。中医证候中, 疲乏者更常见湿热痹阻、寒湿痹阻、肝肾不足($P<0.05$)。多因素分析显示: 晨僵时间与疲乏呈阶梯关系, 胃口有点差、失眠多梦、心烦不安、高HAQ及高疼痛VAS为危险因素。结论: RA患者疲乏表现突出, 在湿热痹阻、寒湿痹阻与肝肾不足证候中更为多见, 且与疾病活动、疼痛、功能受限、睡眠及情绪密切相关。

[关键词] 类风湿关节炎; 疲乏; 危险因素; 中医证候; 真实世界研究

[中图分类号] R274; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260240

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis Complicated with Fatigue Based on Real-world Evidence

PENG Qiuwei, JIANG Quan*, WANG Jian*, GONG Xun, ZHANG Shujuan

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

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical characteristics and influencing factors of fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA), with the aim of providing guidance for clinical treatment. **Methods:** Based on the multicenter real-world cohort of the China Registry of Traditional Chinese Medicine for Rheumatism (CERTAIN) platform, patients with RA enrolled from 2019 to 2025 were included. Demographic data, disease assessment indicators, laboratory indices, and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome patterns were collected to analyze the TCM syndromes and clinical characteristics of RA patients with fatigue. Spearman correlation analysis and logistic regression analysis were used to identify factors associated with fatigue in RA. **Results:** A total of 3 021 patients with RA were included, among whom 2 007 (66.43%) had fatigue. Compared with the non-fatigue group, the fatigue group was older and had a longer disease duration, with significantly higher scores for the 28-joint Disease Activity Score (DAS28), swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), Health Assessment Questionnaire (HAQ), pain visual analog scale (VAS), and patient global assessment (PGA) ($P<0.01$). Among TCM syndromes, fatigue was more common in patients with dampness-heat obstruction, cold-dampness obstruction, and liver-kidney deficiency syndromes ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that morning stiffness duration exhibited a stepwise association with fatigue, while poor appetite, insomnia with frequent dreaming, restlessness, high HAQ scores, and high pain VAS scores were identified as risk factors.

[收稿日期] 2025-10-10

[基金项目] 中华中医药学会风湿病分会青年培英计划项目(XH2023-1160); 中央高水平中医医院临床科研业务费项目(HLCMHPP2023087); 国家自然科学基金项目(82230121)

[第一作者] 彭秋伟, 博士, 主治医师, 从事中医药防治风湿免疫病研究, E-mail: m18260095353@163.com

[通信作者] * 姜泉, 博士, 主任医师, 岐黄学者, 博士生导师, 从事中医药防治风湿免疫病研究, E-mail: doctorjq@126.com;

* 王建, 博士, 主治医师, 从事中医药防治风湿免疫病研究, E-mail: wangjian8904@163.com

Conclusion: Fatigue is a prominent symptom in patients with RA and is more common among those with dampness-heat obstruction, cold-dampness obstruction, and liver-kidney deficiency syndromes. It is closely associated with disease activity, pain, functional limitation, sleep, and emotional status.

[Keywords] rheumatoid arthritis; fatigue; risk factors; traditional Chinese medicine syndrome; real-world study

类风湿关节炎(RA)是以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫相关性疾病^[1]。我国RA患者超过500万人,男女患病比例约为1:4。基于全球疾病负担研究(GBD)的最新结果,我国RA的患病、发病率总体呈上升趋势,RA疾病负担持续加重^[2]。

疲劳与疼痛一样,是RA患者最常见的症状,超过80%的患者会出现^[3-4],在半数患者中,疲劳症状较为严重^[3,5],即便使用常规或生物制剂类疾病缓解抗风湿药物(DMARDs),仍有近30%~40%的患者会出现持续性疲劳^[4,6-8]。自2002年OMERACT会议强调了RA患者疲劳的重要性,疲劳逐渐被临床重视,诸多临床研究中将疲劳作为疗效评估的核心指标^[9]。一项覆盖33个国家410名风湿科医师的国际问卷研究显示:近乎一半(42%)风湿科医师认为疲劳应被纳入患者评估与管理^[10]。疲劳严重影响着患者的生活、工作及心理健康,降低日常生活的能力,给患者造成巨大的经济负担^[11]。疲劳的成因复杂且多维度,包括与疾病相关的因素(炎症、疼痛或残疾)、患者自身因素、环境因素及药物因素等^[5],但RA产生疲劳的确切机制仍不明确,因此有必要深入研究RA患者疲劳的影响因素,以期对临床有所裨益。

课题组研发的RA患者报告的临床结局量表(RA-PRO)中,将疲劳作为评估全身状况的重要条目纳入,以患者自我报告视角呈现中国RA患者的临床结局指标,这为探讨疲乏与临床特征之间的关联提供了工具基础^[12]。此外,中国中医风湿病注册研究信息平台(CERTAIN)作为我国首个全国性多中心、真实世界中接受中医药治疗的RA注册队列,积累了丰富的临床症状、实验室检查和中医证型数据。这为探究疲乏与临床指标及中医证型之间的相关性提供了可能。因此,本研究依托“中国中医风湿病注册研究信息平台”,通过分析RA患者疲劳与各临床指标之间的相关性,以期为临床诊疗RA合并疲乏提供理论指导依据。

1 临床资料

1.1 研究对象 本研究的数据来自CERTAIN,该平台相关数据收集方案已在国际临床试验注册中心(Clinical Trials. gov)完成注册(注册号

NCT05219214)。本研究经过中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(编号2019-073-KY-01),所有患者均签署知情同意书。本研究选取了2019年10月至2025年5月CERTAIN平台50多个中心符合纳排标准的RA患者,筛选相关数据。

1.2 诊断标准 西医诊断标准依据2010年美国风湿病协会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合修订的RA诊断标准^[13]。中医辨证标准依据《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[14]。

1.3 纳入标准 符合2010年RA分类标准;填写RA-PRO量表,并明确录入CERTAIN数据库的患者。

1.4 排除标准 存在或合并其他风湿免疫病如系统性红斑狼疮、干燥综合征等;合并心脑血管、肝、肾等脏器严重病变者;合并代谢性疾病或消耗性疾病造成疲劳者(如甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等);中、重度贫血者;妊娠期或哺乳期妇女;主要数据资料不完整,缺失数据太多影响分析;重复入组者。

2 研究方法

2.1 方案设计 本研究数据来源于CERTAIN队列注册研究,纳入截止日期2025年5月且RA-PRO量表填写完整的患者数据。研究流程图见图1。根据RA患者是否合并疲劳,将患者分为RA合并疲劳组和RA无疲劳组,并对患者疲劳程度进行分级:①无:患者无疲劳;②轻度:患者稍感疲劳,日常生活、工作稍受影响;③中度:患者感到乏力,日常生活、工作受到影响;④重度:患者非常乏力,日常生活、工作明显受限。

2.2 观察指标

2.2.1 一般情况 人口学数据:年龄、性别、身高、体质量和病程。

2.2.2 实验室检查 疾病相关实验室检查指标:血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)。

其他实验室指标,血常规:白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT);凝血:D-二聚体(D-Dimer);血脂:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天

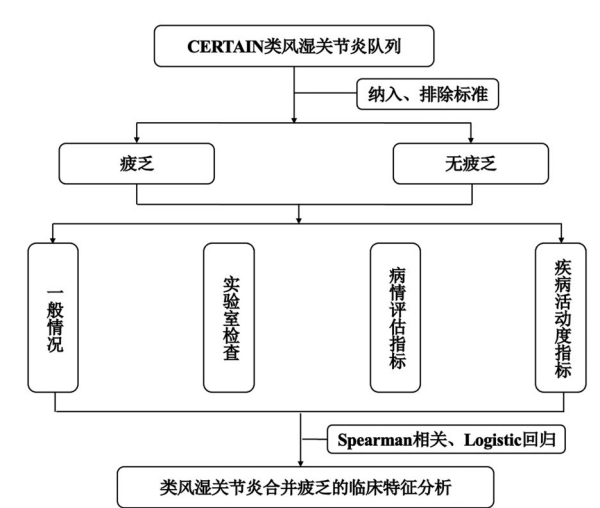


图1 研究流程图
Fig. 1 Study flow chart

门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)、尿素(UREA)、肌酐(CREA)、空腹血糖(GLU);风湿常规:免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM。

2.2.3 病情评估指标 关节肿胀数(SJC)、关节压痛数(TJC)、患者疾病评估分数(PGA)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、晨僵时间(无;<30 min;30 min~1 h;1 h~2 h;>2 h)、健康评估问卷(HAQ)。

2.2.4 疾病活动度指标 基于红细胞沉降率的28个关节疾病活动度评分(DAS28ESR);基于C反

应蛋白的28关节疾病活动度评分(DAS-CRP)。
2.3 统计学方法 使用SPSS 27.0软件进行数据分析,对于缺失数据采用多重插补法进行插补。计量资料经过正态性检验,均不服从正态分布,因此采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用两独立样本比较的Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示,采用卡方检验或Fisher精确检验进行组间比较。采用Spearman检验分析疲劳程度与各项目的相关性。将差异性检验有统计学意义的临床指标纳入多因素Logistic回归分析模型,采用Forward LR方法进行回归分析,检验疲劳的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况及病情评估资料比较 3 021例类风湿关节炎患者,合并疲乏2 007例,无疲乏1 014例。两组患者在性别上比较差异无统计学意义($P=0.060$)。两组患者在年龄、身高、体质量、病程存在显著差异($P<0.05$),疲乏患者年龄更大、病程更长。见表1。

与无疲乏组患者比较,疲乏组患者DAS28 ESR、DAS28CRP、TJC、SJC、HAQ、疼痛VAS、PGA明显升高($P<0.05$),疲乏组患者晨僵比例更高、胃口腔状况更差、更易失眠多梦和心烦不安($P<0.01$)。见表2。

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

组别	例数	性别/例(%)		年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]/岁	身高[$M(P_{25}, P_{75})$]/cm	体质量[$M(P_{25}, P_{75})$]/kg	病程[$M(P_{25}, P_{75})$]/月
		男	女				
无疲乏	1 014	154(15.20)	860(84.80)	57.00(47.00, 65.00)	160.00(158.00, 165.00)	58.00(52.00, 65.00)	2.00(1.00, 9.00)
疲乏	2 007	255(12.7)	1 752(87.30)	58.00(50.00, 65.00)	160.00(157.00, 165.00)	57.00(51.00, 64.00)	2.00(1.00, 12.00)
χ^2/Z		3.545		-3.684	-3.663	-2.133	-2.160
P		0.060		<0.001	<0.001	0.033	0.031

3.2 中医证候比较 与疲乏组患者比较,无疲乏组患者在气阴两虚证、痰瘀痹阻证、肝肾不足证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证分布上均明显降低($P<0.05$),且在疲乏患者中中医证候排名前三的是湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾不足证。两组患者在瘀血阻络证、气血两虚证、风湿痹阻证分布上差异无统计学意义。见表3。

3.3 实验室检查指标比较 两组患者在WBC、抗CCP、GGT、UREA、CREA、TC、HDL-C、GLU比较差异无统计学意义;与疲乏组患者比较,无疲乏组HGB、IgG、IgA、IgM、ALT、AST、TG、LDL-C指标水

平明显升高($P<0.05$),PLT、ESR、CRP、RF指标水平明显降低($P<0.05$)。见表4。

3.4 疲乏的影响因素分析 将发生疲乏程度与一般资料、病情评估资料、实验室指标进行相关分析。疲乏程度与年龄、DAS28ESR、DAS28CRP、TJC、SJC、HAQ、患者疼痛VAS、PGA、PLT、ESR、CRP、RF呈显著正相关($P<0.05$);与身高、HGB、IgG、IgA、IgM、ALT、CREA、TG、LDL-C呈显著负相关($P<0.05$);而与性别、体质量、病程、WBC、抗CCP、AST、GGT、UREA、TC、HDL-C、GLU无相关性。见增强出版附加材料。

表2 两组患者病情评估资料比较

Table 2 Comparison of clinical outcomes between two groups

组别	例数	DAS28ESR ¹⁾ /分	DAS28CRP ¹⁾ /分	TJC ¹⁾ /个	SJC ¹⁾ /个	HAQ ¹⁾ /分	疼痛VAS ¹⁾ /分
无疲乏	1 014	3.67(2.97,4.91)	3.05(2.42,4.16)	1.00(0.00,7.00)	0.00(0.00,4.00)	0.00(0.00,0.46)	30.00(17.48,50.00)
疲乏	2 007	5.39(3.91,6.64)	4.75(3.27,5.86)	12.00(2.00,18.00)	5.00(0.00,14.00)	0.75(0.00,1.25)	60.00(31.53,70.00)
χ^2/Z		-18.855	-19.500	-20.131	-17.314	-19.467	-20.286
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	PGA ¹⁾ /分	晨僵程度 ²⁾				
			无	<30 min	30 min~1 h	1~2 h	>2 h
无疲乏	1 014	30.00(20.00,43.00)	585(57.70)	264(26.00)	83(8.20)	40(3.90)	42(4.10)
疲乏	2 007	40.00(30.00,60.00)	562(28.00)	659(32.80)	372(18.50)	244(12.20)	170(8.50)
χ^2/Z		-12.452			280.826		
P		<0.001			<0.001		

组别	例数	胃口程度 ²⁾			失眠多梦 ²⁾		
		很好	有点差	很差	一点胃口都没有	无	偶尔
无疲乏	1 014	871(85.90)	115(11.30)	23(2.30)	5(0.50)	788(77.70)	143(14.10)
疲乏	2 007	1 101(54.90)	687(34.20)	204(10.20)	15(0.70)	501(25.00)	874(43.50)
χ^2/Z				288.925			
P				<0.001			

组别	例数	失眠多梦 ²⁾		心烦不安 ²⁾			
		时常	总是	几乎没有	偶尔	常常	几乎总是
无疲乏	1 014	68(6.70)	15(1.50)	848(83.60)	138(13.60)	24(2.40)	4(0.40)
疲乏	2 007	546(27.20)	86(4.30)	455(22.70)	1 246(62.10)	280(14.00)	26(1.30)
χ^2/Z		767.937			1 021.224		
P		<0.001			<0.001		

注: ¹⁾ $M(P_{25}, P_{75})$; ²⁾例(%)

表3 两组患者中医证型分布情况比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3 Comparison of TCM syndrome patterns between two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	瘀血阻络证	气血两虚证	气阴两虚证	痰瘀痹阻证	肝肾不足证	寒湿痹阻证	风湿痹阻证	湿热痹阻证
无疲乏	1 014	7(0.90)	17(2.20)	28(3.70)	53(7.00)	82(10.80)	111(14.60)	175(23.00)	287(37.80)
疲乏	2 007	25(1.30)	51(2.80)	103(5.60)	92(5.00)	253(13.70)	381(20.60)	446(24.10)	502(27.10)
χ^2/Z		0.817	0.565	3.976	4.149	3.955	12.509	0.323	29.122
P		0.366	0.452	0.046	0.042	0.047	<0.001	0.570	<0.001

3.5 疲乏的多因素 Logistic 回归分析 以是否疲乏为因变量,将一般资料、病情评估资料、实验室指标具有显著差异的变量年龄、身高、体质量、病程、晨僵程度、胃口程度、失眠多梦程度、心烦不安、DAS28ESR、DAS28CRP、TJC、SJC、HAQ、患者疼痛VAS、PGA、证型、HGB、PLT、ESR、CRP、RF、IgG、IgA、IgM、ALT、AST、TG、LDL-C 纳入多因素 Logistic 回归分析。采用 Forward LR 方法进行 Logistic 回归分析,如表 5 所示,晨僵程度、胃口程度、失眠多梦程度、心烦不安、HAQ、患者疼痛 VAS、

PLT 对疲乏发生有显著影响($P<0.05$)。其中,晨僵程度方面,与无晨僵比较,<30 min ($OR=2.029$, 95%CI: 1.607~2.563)、30 min~1 h ($OR=2.927$, 95%CI: 2.273~3.774)、1~2 h ($OR=3.827$, 95%CI: 2.855~5.123)、 ≥ 2 h($OR=4.568$, 95%CI: 3.345~6.234)均显著增加疲乏风险;胃口程度上,与胃口很好比较,胃口有点差($OR=1.659$, 95%CI: 1.268~2.169)会提高疲乏发生风险;失眠多梦里,与无比较,偶尔($OR=2.790$, 95%CI: 2.158~3.606)、经常($OR=3.462$, 95%CI: 2.495~4.803)、总是($OR=2.659$, 95%CI:

表4 两组患者实验室检查指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 4 Comparison of laboratory parameters between the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	WBC/ $\times 10^3/\mu\text{L}$	HGB/ $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	PLT/ $\times 10^3/\mu\text{L}$	ESR/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$	CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
无疲乏	1 014	6.32(5.20, 7.64)	128.00(119.00, 138.00)	257.00(217.00, 305.25)	29.00(15.37, 47.02)	5.80(1.02, 15.99)
疲乏	2 007	6.38(5.18, 7.85)	126.00(115.00, 136.00)	263.00(218.00, 318.00)	34.00(19.23, 58.00)	8.63(1.94, 24.00)
χ^2/Z		-0.897	-4.526	-2.003	-5.866	-5.994
P		0.370	<0.001	0.045	<0.001	<0.001

组别	例数	RF/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	抗CCP/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	IgG/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IgA/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IgM/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
无疲乏	1 014	133.00(36.00, 300.00)	366.86(25.00, 1412.03)	65.63(13.08, 219.91)	12.24(2.20, 56.46)	2.42(0.47, 31.39)
疲乏	2 007	160.88(41.38, 365.62)	252.80(33.50, 1 000.00)	15.73(11.12, 79.67)	3.33(1.92, 18.86)	1.47(0.82, 6.94)
χ^2/Z		-3.360	-1.858	-10.860	-9.190	-4.849
P		0.001	0.063	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	GGT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	UREA/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	CREA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
无疲乏	1 014	17.00(12.00, 24.87)	20.00(16.00, 25.06)	21.00(13.00, 35.00)	4.79(3.61, 6.46)	60.02(53.00, 69.07)
疲乏	2 007	16.00(11.00, 24.00)	19.00(15.00, 24.69)	22.00(14.00, 36.84)	4.86(3.79, 6.44)	60.00(51.90, 69.00)
χ^2/Z		-2.080	-2.310	-1.561	-0.759	-1.129
P		0.038	0.021	0.119	0.448	0.259

组别	例数	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLU/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
无疲乏	1 014	4.83(4.31, 5.35)	1.38(0.81, 2.17)	1.37(0.49, 2.80)	2.93(1.60, 4.89)	5.30(4.85, 5.86)
疲乏	2 007	4.88(4.36, 5.47)	1.18(0.80, 1.81)	1.32(0.94, 1.93)	2.74(2.00, 3.77)	5.30(4.80, 5.90)
χ^2/Z		-1.565	-4.301	-0.778	-2.020	-0.131
P		0.118	<0.001	0.437	0.043	0.896

1.385~5.105)使疲乏风险显著升高;心烦不安下,与无比较,偶尔($OR=6.803$, 95% CI : 5.355~8.641)、经常($OR=6.894$, 95% CI : 4.279~11.107)、总是($OR=5.759$, 95% CI : 1.783~18.601)显著增加疲乏可能性;HAQ($OR=1.624$, 95% CI : 1.285~2.052)、患者疼痛VAS($OR=1.010$, 95% CI : 1.005~1.016)与疲乏风险呈正相关;PLT($OR=0.998$, 95% CI : 0.997~1.000)与疲乏风险呈负相关,血小板水平略高时,疲乏风险微降。

4 讨论

疲劳是RA患者出现的主要症状之一。研究显示,RA疲劳的发生率在42%~80%^[15-16],这与本研究结果相似。本研究基于CERTAIN登记队列3 021例类风湿关节炎患者的数据,显示合并疲乏者比例高达66.43%(2 007/3 021)。

本研究分析总结了RA合并疲劳的患者临床特征,并探索了相关因素,发现RA患者的疲劳与病程、HAQ、PGA、疼痛、疾病活动度相关。本研究发

现RA合并疲劳的患者病程更长且伴更严重的关节受累、更差的生活质量(HAQ评分)及更差的患者总体病情评估(PGA评分)。研究表明,随着RA患者病程的延长,由于机体遭受炎症的反复侵袭,会出现躯体残疾,且其致残风险比普通人群高7倍以上^[17];躯体功能障碍时,患者运动效率降低,致关节僵硬,最终导致躯体功能障碍与疲劳的恶性循环^[18-19]。同时RA合并疲劳时,会影响RA患者生理、心理等日常生活的各个方面,导致RA患者更差的生活质量,降低RA患者的整体健康状况^[20]。本研究发现,RA合并疲乏者伴更高的疼痛VAS评分,这可能是由于外周和中枢敏化的影响,RA合并疲乏的患者痛域明显降低^[15,21]。Olsen对214例RA患者随访6个月

后,结果显示,基线疼痛评分越高的患者,其后期疲乏程度越高^[8]。TREHARNE等^[22]对114例类风湿关节炎患者随访1年后也得到类似的结果,在对相关混杂因素进行控制后,回归模型显示,类风湿关节炎患者疼痛评分每增加1分,其疲乏评分增加2分。本研究结果提示RA患者疲乏与疾病活动度显著相关,疲乏组患者疾病活动度更高,这与多项研究结论一致^[23-24]。DINIZ等^[23]使用疲劳多维度量表和疲劳数值评定量表评估早期RA患者的疲劳程度,结果提示疲劳与疾病活动度有关。KONTODIMOPOULOS等^[24]探究了高疾病活动度

表6 疲乏组与非疲乏组相关临床因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of associated clinical factors between fatigue and non-fatigue groups

项目	类别	B	SE	Wald	自由度	P	OR	OR(95%CI)	
晨僵程度	无(参照组)								
	<30 min	0.708	0.119	35.263	1	<0.001	2.029	1.607	2.563
	30 min~1 h	0.543	0.173	9.884	1	0.002	1.721	1.227	2.414
	1~2 h	0.841	0.222	14.414	1	<0.001	2.320	1.502	3.582
	>2 h	0.584	0.230	6.436	1	0.011	1.792	1.142	2.814
胃口程度	很好(参照组)								
	有点差	0.506	0.137	13.666	1	<0.001	1.659	1.268	2.169
	很差	0.421	0.268	2.469	1	0.116	1.524	0.901	2.578
	一点胃口都没有	0.268	0.653	0.168	1	0.682	1.307	0.363	4.701
失眠多梦	无(参照组)								
	偶尔	1.026	0.131	61.413	1	<0.001	2.790	2.158	3.606
	时常	1.242	0.167	55.238	1	<0.001	3.462	2.495	4.803
	总是	0.978	0.333	8.642	1	0.003	2.659	1.385	5.105
心烦不安	无(参照组)								
	偶尔	1.917	0.122	246.775	1	<0.001	6.803	5.355	8.641
	常常	1.931	0.243	62.972	1	<0.001	6.894	4.279	11.107
	几乎总是	1.751	0.598	8.568	1	0.003	5.759	1.783	18.601
HAQ		0.485	0.120	16.453	1	<0.001	1.624	1.285	2.052
患者疼痛 VAS		0.010	0.003	12.375	1	<0.001	1.010	1.005	1.016
PLT		-0.002	0.001	7.410	1	0.006	0.998	0.997	1.000

致疲劳的成因,发现高疾病活动度通过影响患者睡眠质量从而加重疲劳。多项研究发现通过体育锻炼改善 RA 患者疲劳的同时还在一定程度上控制了疾病活动度^[25-27]。

本研究通过多因素回归分析进一步发现:晨僵、胃口有点差、失眠多梦、心烦不安是 RA 合并疲劳的危险因素。本研究在晨僵分级与疲乏之间观察到阶梯关系,即随着晨僵持续时间延长,疲乏发生的比值比逐级升高,这可能与 RA 昼夜节律相关的炎症活化一致^[28]。研究表明,RA 患者普遍存在睡眠障碍,睡眠障碍会加剧 RA 患者的疲劳,多维路径分析模型显示:睡眠质量是影响 RA 患者疲劳的主要因素^[29];此外,过度疲劳也是引发 RA 患者睡眠障碍的主要因素,二者相互影响^[30]。RA 患者常常伴随情绪障碍,合并疲劳时则会产生更严重的负面情绪,这可能与 RA 患者生活质量、工作参与度和躯体功能下降密切相关^[31]。此外,不同程度的失眠多梦和心烦不安与疲乏存在独立相关,提示除抗炎与镇痛外,应在 RA 常规评估中纳入睡眠与情绪相关项目充分考虑将疲乏作为重要的治疗干预

因素^[5,32]。

“疲劳”一词首见于《金匱要略》:“夫尊荣人骨弱肌肤盛,重因疲劳汗出,卧不时动摇,加被微风,遂得之。”疲劳致病,尤以肝、肾、脾为主,《素问·示从容论篇》云:“肝虚、肾虚、脾虚,皆令人体重烦冤”。近代医学家认为本病的病因病机责之于虚、实两端,虚则责之于肝、脾、肾,实责之于气郁、湿、热等实邪阻滞。阎小萍教授认为疲劳多因肾虚所致,肾者作强之官,伎巧出焉^[33]。刘健教授认为 RA 合并疲劳多因脾虚湿盛,脾虚气血化生乏源,筋骨肌肉失去充养,故见神疲乏力^[34]。本项研究表明,RA 合并疲乏者更常见湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾不足证。多项研究与本项研究结果一致。刘维等^[35]对 260 例 RA 患者中医四诊资料进行聚类分析,结果显示 68.8% 的患者存在疲劳,且疲劳存在于湿热痹阻、寒湿痹阻、肝肾亏虚等多种证型,其中肝肾亏虚证疲劳较重。赵睿学^[36]对 80 例 RA 患者疲劳状况及与中医证候的相关性进行探析,结果显示 76.25% 患者存在明显疲劳,湿热痹阻证患者疲劳症状最多见,而肾气虚寒证患者疲劳程度最重。临床

上中医治疗RA合并疲劳时,应注重辨证,首辨虚实、再定脏腑。

综上所述,在RA的管理中,应将疲乏作为与疾病活动和疼痛并行的重要评估指标,使疲劳管理成为治疗RA目标的一个关键部分。中医证候的认识有助于临床辨证论治RA合并疲劳。然而本研究为横断面分析,仅能揭示变量之间的关联,不能据此推断因果方向;建议增加纵向队列随访,对RA合并疲劳患者的临床特征动态演变有更加深入的认识,以期进一步指导临床。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003, 919: i-x, 1-218, back cover.
- WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003, 919: i-x, 1-218.
- [2] LI Z, ZENG H, JIN B, et al. Trends in rheumatoid arthritis burden in China and globally, 1990-2021: A longitudinal study based on the GBD database [J]. PLoS One, 2025, 20 (5): e0323372.
- [3] VAN DARTEL S A, REPPING-WUTS J W, VAN HOOGMOED D, et al. Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: Does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(6): 862-869.
- [4] GENTY M, COMBE B, KOSTINE M, et al. Improvement of fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: Relationship with sleep disorders, depression and clinical efficacy. A prospective, multicentre study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(1): 85-92.
- [5] NIKOLAUS S, BODE C, TAAL E, et al. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(7): 1128-1146.
- [6] DRUCE K L, JONES G T, MACFARLANE G J, et al. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54 (6): 964-971.
- [7] GOSSEC L, STEINBERG G, ROUANET S, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: Quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(5): 664-670.
- [8] OLSEN C L, LIE E, KVIEN T K, et al. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis patients in remission or in a low disease activity state [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(7): 1043-1048.
- [9] KIRWAN J R, MINNOCK P, ADEBAJO A, et al. Patient perspective: Fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2007, 34(5): 1174-1177.
- [10] ROODENRIJS N M T, DE HAIR M J H, VAN DER GOES M C, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Results of an international survey [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(12): 1705-1709.
- [11] STRAND V, SHAH R, ATZINGER C, et al. Economic burden of fatigue or morning stiffness among patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis from real-world data [J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(1): 161-168.
- [12] 韩曼, 刘宏潇, 唐晓颇, 等. 中国类风湿关节炎患者报告的临床结局量表专家共识 [J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 897-900.
- HAN M, LIU H X, TANG X P, et al. Expert consensus on patient-reported outcome measures for rheumatoid arthritis in China [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(10): 897-900.
- [13] 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]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [14] 姜泉, 巩勋, 焦娟, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 (2025年) [J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.
- JIANG Q, GONG X, JIAO J, et al. Clinical practice guideline for rheumatoid arthritis integrating disease and syndrome differentiation (2025) [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(17): 1842-1856.
- [15] VAN HOOGMOED D, FRANSEN J, BLEIJENBERG G, et al. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49 (7): 1294-1302.
- [16] CRAMP F. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid-arthritis-related fatigue [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(Suppl 5): v22-v28.
- [17] HEINIMANN K, VON KEMPIS J, SAUTER R, et al. Long-term increase of radiographic damage and disability in patients with RA in relation to disease duration in the era of biologics. Results from the SCQM cohort [J]. J Clin Med, 2018, 7(3): 57.
- [18] ZIELINSKI M R, SYSTROM D M, ROSE N R. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1827.
- [19] YANG Q, LIU R, YU Q, et al. Metabolic regulation of inflammasomes in inflammation [J]. Immunology, 2019, 157 (2): 95-109.
- [20] SHEN B, CHEN H, YANG D, et al. A structural equation

- model of health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 716996.
- [21] MEEUS M, VERVISCH S, DE CLERCK L S, et al. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 41(4): 556-567.
- [22] TREHARNE G J, LYONS A C, HALE E D, et al. Predictors of fatigue over 1 year among people with rheumatoid arthritis [J]. *Psychol Health Med*, 2008, 13(4): 494-504.
- [23] DINIZ L R, BALSAMO S, SOUZA T Y, et al. Measuring fatigue with multiple instruments in a Brazilian cohort of early rheumatoid arthritis patients [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2017, 57(5): 431-437.
- [24] KONTODIMOPOULOS N, STAMATOPOULOU E, KLETSAS G, et al. Disease activity and sleep quality in rheumatoid arthritis: A deeper look into the relationship [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20(6): 595-602.
- [25] KATZ P, MARGARETTEN M, GREGORICH S, et al. Physical activity to reduce fatigue in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(1): 1-10.
- [26] SHARIF K, WATAD A, BRAGAZZI N L, et al. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(1): 53-72.
- [27] METSIOS G S, KITAS G D. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(5): 669-682.
- [28] CUTOLO M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(3): 327-333.
- [29] SILVA C F R, DUARTE C, FERREIRA R J O, et al. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: A path analysis model [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(2): 314-321.
- [30] 郭伊凡,任桦,白婧,等. 类风湿关节炎患者睡眠障碍发生率及影响因素的meta分析[J]. *临床荟萃*, 2025, 40(8): 677-683.
- GUO Y F, RENG H, BAI Y, et al. Prevalence and influencing factors of sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis [J]. *Clinical Focus*, 2025, 40(8): 677-683.
- [31] ZAUTRA A J, FASMAN R, PARISH B P, et al. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia [J]. *Pain*, 2007, 128(1/2): 128-135.
- [32] CRAIG E T, PERIN J, ZEGER S, et al. What does the patient Global Health Assessment in rheumatoid arthritis really tell us? Contribution of specific dimensions of health-related quality of life [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(11): 1571-1578.
- [33] 郑丹妮,胡丽芳,孔维萍,等. 阎小萍教授运用补肾壮骨法治疗类风湿关节炎经验浅析[J]. *中日友好医院学报*, 2020, 34(2): 116, 118.
- ZHENG D N, HU L F, KONG W P, et al. Brief analysis of professor YAN Xiaoping's experience in treating rheumatoid arthritis with the method of tonifying kidney and strengthening bone [J]. *J China-Japan Friendship Hosp*, 2020, 34(2): 116, 118.
- [34] 孙艳秋,文建庭,董文哲,等. 刘健教授运用中医药内外合治单元疗法治疗类风湿关节炎学术经验[J]. *风湿病与关节炎*, 2018, 7(7): 45-48.
- SUN Y Q, WEN J T, DONG W Z, et al. Academic experience of professor LIU Jian in treating rheumatoid arthritis with integrated internal and external traditional Chinese medicine unit therapy [J]. *Rheumatism Arthritis*, 2018, 7(7): 45-48.
- [35] 刘维,王朝旭,吴沅峰. 260例类风湿关节炎患者中医证型聚类分析[J]. *中医杂志*, 2016, 57(6): 508-511.
- LIU W, WANG C X, WU Y H. Cluster analysis of traditional Chinese medicine syndrome patterns in 260 patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57(6): 508-511.
- [36] 赵睿学. 类风湿关节炎疲劳症状的临床调查及与中医证型相关研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- ZHAO R X. Clinical investigation of fatigue symptoms and their correlation with TCM syndrome patterns in rheumatoid arthritis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.

[责任编辑 孙丛丛]