

2009年至2023年美国成年人类风湿性关节炎与中风之间的关联:NHANES的一项横断面研究

卞修蒙¹ 吴凯² 庞亮² 王鹏¹ 郑龙坡^{3,4}

【摘要】 目的 本研究旨在探究美国成年人群类风湿性关节炎(RA)与中风风险之间的相关性,利用2009至2023年美国国家健康和营养检查调查(NHANES)的数据资源。方法 我们对NHANES数据库中的36 360名参与者进行了分析,其中包括1 677名RA患者。通过描述性统计呈现了人口统计学特征和基线特征,并使用复杂样本权重来估计人口特征、体质指数(BMI)以及糖尿病、高血压和关节炎的总发病率。随后,在多元线性回归模型中加入具有统计学意义的协变量进行分析,以RA作为预测变量,中风作为结果变量,计算效应值(β)及其95%置信区间(CI)。结果 与非RA个体相比,RA患者的中风风险更高($OR=3.183$, 95% CI: 2.493, 4.064, $P<0.001$)。在调整了潜在的混杂因素后,RA与中风之间的正相关性依然存在($OR=1.599$, 95% CI: 1.209, 2.114, $P=0.004$)。分层分析显示,女性RA患者的中风风险增加($OR=1.605$, 95% CI: 1.128, 2.282, $P=0.008$);年龄小于60岁的RA患者的中风风险增加更为显著($OR=2.686$, 95% CI: 1.679, 4.299, $P<0.001$)。结论 研究结果揭示了RA与中风风险之间的显著关联,明确了对RA患者进行中风预防和管理的重要性。这些发现为临床决策提供了新的视角,并为未来的公共卫生政策制定提供了科学依据。

【关键词】 类风湿性关节炎; 中风; 横断面研究; NHANES

Association between Rheumatoid Arthritis and Stroke in adult humans in the United States from 2009 to 2023: a cross-sectional study from NHANES Bian Xiუმeng¹, Wu Kai², Pang Liang², Wang Peng¹, Zheng Longpo³. ¹Bozhou Second Chinese Medicine Hospital, Bozhou 236000, China; ²Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, China; ³Department of Orthopaedics, Tenth People's Hospital affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China; ⁴Shanghai Trauma Emergency Center, Shanghai 200072, China
Correspondents: Zheng Longpo, Email: dr.zheng@tongji.edu.cn

【Abstract】 **Objective** This study aims to explore the correlation between rheumatoid arthritis (RA) and stroke risk in the adult population of the United States, utilizing data resources from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 2009 to 2023. **Methods** We analyzed 36,360 participants in the NHANES database, including 1,677 RA patients. Demographic characteristics and baseline characteristics were presented using descriptive statistics, and complex sample weights were used to estimate population characteristics, body mass index (BMI), and the overall incidence of diabetes, hypertension, and arthritis. Subsequently, in the multivariate linear regression model, covariates with statistical significance were included for analysis, with RA as the predictor variable and stroke as the outcome variable, calculating the effect size (β) and its 95% confidence interval (CI). **Results** The study found that compared to non-RA individuals, RA patients had a higher risk of stroke ($OR=3.183$, 95% CI: (2.493, 4.064), $P<0.001$). After adjusting for potential confounding factors, the positive correlation between RA and stroke still existed ($OR=1.599$, 95% CI: (1.209, 2.114), $P=0.004$). Subgroup analysis showed that the risk of stroke increased in female RA patients ($OR=1.605$, 95% CI: (1.128, 2.282), $P=0.008$); RA patients under the age of 60 had a more significant increase in stroke risk ($OR=2.686$, 95% CI: (1.679, 4.299), $P<0.001$). **Conclusions** The results of the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2025.05.004

基金项目:“十四五”国家重点研发计划重点专项(2022YFC2504300);上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(23S31905700)

作者单位:236000 亳州市第二中医院¹;325000 浙江中医药大学附属温州中医院²;200072 上海,同济大学附属第十人民医院骨科³;200072,上海市创伤急救中心⁴

通信作者:郑龙坡,Email: dr.zheng@tongji.edu.cn

study reveal a significant association between RA and stroke risk, highlighting the importance of stroke prevention and management in RA patients. These findings provide a new perspective for clinical decision-making and offer a scientific basis for the formulation of future public health policies.

【Key words】 Rheumatoid Arthritis; Stroke; Cross-Sectional Study; NHANES

中风(Stroke),也称为脑卒中,是一种急性脑血管疾病,2016年全球死亡数达552.8万,伤残调整生命年(disability-adjusted life-years, DALYs)达1.164亿,占神经疾病DALYs的42.2%,是全球范围内主要的公共卫生问题,且在19个世界地区中位列神经疾病DALYs的首位^[1]。它是指由于脑部血管的突然破裂或阻塞,导致脑组织因缺血或出血而损伤的一组临床综合征^[2]。中风不仅严重影响患者的生活质量,也给家庭和社会带来了沉重的负担。根据其病理机制,中风主要分为两大类:缺血性中风和出血性中风。缺血性中风,由脑部血管阻塞引起,约占所有中风病例80%;而出血性中风则是由于血管破裂导致脑内出血^[3-4]。中风的危险因素众多,包括高血压、糖尿病、高血脂、吸烟、饮酒、肥胖以及心脏病等^[5-7]。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、全身性的自身免疫性疾病,其特征是对称性关节炎症和广泛的关节外表现,严重影响了患者的生活质量和长期健康^[8]。这种疾病通常表现为关节的疼痛、肿胀和僵硬,尤以晨僵或长期静止后更为显著^[9]。除了影响关节,RA还可以累及多个器官系统,包括皮肤、眼睛、肺部、心脏以及血管等,导致一系列复杂的健康问题^[10-11]。近年来,越来越多的证据表明,RA不仅影响关节健康,它还与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险增加有着密切的联系^[12-14]。研究表明,RA患者中心血管事件的发生率比普通人群高出约50%。该现象可能与RA导致的慢性炎症状态有关。这种炎症不仅影响关节,还会损伤血管壁,加速动脉粥样硬化的过程,从而增加心脏病风险^[15-16]。此外,RA患者的某些传统心血管危险因素,如高血压、高胆固醇水平、肥胖和糖尿病等,也可能因RA疾病进展或其治疗而变得更加复杂^[17-18]。例如,长期使用糖皮质激素药物治疗RA可能会导致血压升高、血糖控制困难等问题,进一步增加了心血管疾病的风险^[19-20]。

基于此背景,本项横断面研究旨在利用美国国家健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的丰富数据资

源,探究美国成年人群RA与中风风险之间的相关性。本研究提出假设:与非RA的个体相比,患RA的个体可能具有更高的中风风险。通过分析NHANES数据库中的数据,我们旨在揭示RA与中风之间的潜在联系,为理解RA患者的心血管疾病风险提供新的视角。此项研究发现有望为揭示RA与中风风险之间的关联提供新的科学证据,并为临床决策、患者咨询以及公共卫生政策的制定提供理论依据。通过这一研究,我们期望能够为RA患者的综合管理提供更加精准的策略,特别是针对中风这一严重并发症的预防和管理。

材料和方法

一、研究人群

NHANES为一项在美国全国范围内开展的具有代表性的人口健康与营养状况调查。该调查采用随机抽样的方法选取参与者,确保所收集的数据能够反映整个美国人口的实际情况。NHANES每两年进行一次,每个周期涵盖数千名居民的面对面访谈、体格检查、实验室检测及其他健康评估项目^[21]。NHANES的数据被广泛应用于制定公共卫生政策、指导研究和评估国家健康目标^[22-23]。研究人员、政策制定者和公众可以访问NHANES数据库以获取有关美国人口健康和营养状况的信息。本研究中选定NHANES 2009~2023的调查周期,以67 932名参与者相关数据作为研究背景。通过进一步排除问卷数据和相关实验室检查缺失的参与者信息,本研究最终纳入36 360名参与者。图1为本研究最终参与者的筛选流程图。

二、测量和定义

以下问题用于诊断患者是否罹患RA。如果参与者在被提问“医生曾经说过您患有RA吗?”回答“是”,或在被提问“哪种类型的关节炎?”、“这是哪种类型的关节炎?”回答“是”,则他们被诊断为患有RA。另外使用病情问卷确定中风诊断。在访谈中,受访者被提问“您是否曾被医生或其他医疗专业人员诊断出患有中风?”。肯定回答者则诊断为中风。

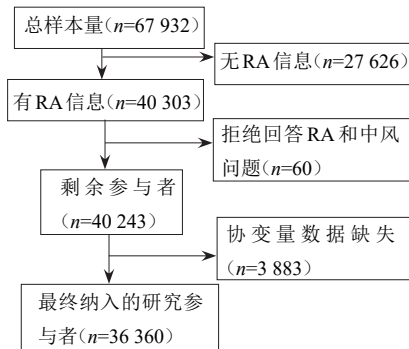


图1 参与者选择流程图

三、协变量

参照以往的研究,收集了RA与中风之间可能的关联变量(包括吸烟,饮酒,肥胖,糖尿病等)。我们获得了社会人口统计学(例如,性别、年龄、种族/民族、贫困状况(poverty income ratio, PIR)、教育程度、体重指数(body mass index, BMI)、生活方式(例如,吸烟状况、饮酒状况)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、总胆固醇和病史(例如,糖尿病)作为协变量^[24]。教育级别分为NHANES使用的三个级别(高中及以下、高中及同等学历、大学及以上)。参与者将被分为墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、西班牙裔白人、非西班牙裔黑人或其他种族和其他种族。将PIR分为三类(低(PIR<1.5)、中(PIR:1.5-3.5)和高(PIR:>3.5))。婚姻状况定义为以下三组:已婚并与伴侣同住、其他身份(包括丧偶、离婚或分居)和从未结婚。对于生活方式,过去吸烟超过100支的参与者为吸烟者,饮酒判断:“1年至少喝12杯酒?”和“一生中至少喝过12杯酒吗?”来判断^[25]。糖尿病被定义为自我报告的糖尿病、使用抗糖尿病药物或符合美国糖尿病协会(American diabetes Association, ADA)的标准。符合以下任何一项标准的参与者均被归类为患有高血压:(1)平均收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg;(2)平均舒张压(diastolic pressure, DBP)≥90 mmHg;(3)自我报告的高血压诊断;(4)目前正在使用抗高血压药物。冠心病等心血管疾病的定义基于问卷调查,询问参与者过去是否被医生告知过该病症。

四、统计分析

本研究的统计分析工作采用Stata 16软件和R 4.2.1完成。正态分布的连续变量以均值±标准差的形式表示;偏态分布的连续变量,以中位数和四分位数范围表示;分类变量则以频数和比例的形式呈

现。考虑到NHANES数据的复杂抽样设计,我们使用样本权重来估计美国人口的特征、BMI以及糖尿病和高血压的总体患病率。

接下来,在多元线性回归分析中,我们纳入了那些在单变量分析中具有统计学意义的变量作为协变量。本研究将RA作为主要的预测变量,并将中风的发生作为研究的结果变量。在对潜在的混杂因素进行调整后,我们进一步分析了RA与中风之间的关系,并计算了相应的效应大小(β系数)及其95%置信区间(CI)。为了增强研究结果的可靠性,按照年龄、性别和体力活动水平进行了分层分析。最后, $P<0.05$ 界定统计学的显著性水平。

结果

一、基于人群的研究分析

本研究共纳入了36 360名合格受试者,包含男性17 561人(48.295%),女性18 799人(51.705%),平均年龄为46.9岁,其中RA组($n=1 677$)和非RA组($n=34 683$)。患有中风的人数为1 398人;表1显示了RA组与非RA组的人口统计学和基线特征。显然,RA组的年龄明显大于非RA组($P<0.001$)。RA组非西班牙裔白人的比例低于非RA组(61.812%对比64.231%)。此外,RA组的贫困、吸烟、BMI、高血压、冠心病、心脏病、心绞痛、体力不活跃和糖尿病的比率都有所增加($P<0.05$)。最重要的是,RA组患中风比例高于非RA组(8.148% vs. 2.711%, $P<0.001$)。

表2显示了以风湿性关节炎作为自变量和中风作为结果的逻辑回归分析。总体而言,风湿性关节炎与中风显著相关($OR=3.183$, 95% CI: 2.493, 4.064, $P<0.001$)。即使在调整了其他变量及混杂因素后,这种正相关在模型2($OR=2.171$, 95% CI: 1.657, 2.844, $P<0.001$)、模型3($OR=1.769$, 95% CI: 1.347, 2.323, $P<0.001$)、模型4($OR=1.599$, 95% CI: 1.209, 2.114, $P=0.001$)、模型5($OR=1.599$, 95% CI: 1.209, 2.114, $P=0.004$)中仍然存在。在所有模型中,风湿性关节炎的存在与中风患病率呈正相关,并且这种关联仍然具有统计学意义。

表3展示了分层分析的结果,显示了风湿性关节炎和中风随年龄增长和体力活动的下降而相关性增加。最终模型关系如下:<60岁组($OR=2.686$,

表1 NHANES 2009-2023 周期参与者的基线特征

特征	总计(n=36 360)	非RA组(n=34 683)	RA组(n=1 677)	P值	统计值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	46.9±17.0	46.5±17.0	57.632±14.452	0.001	t=-30.54
总胆固醇(毫克/分升, $\bar{x}\pm s$)	191.233±41.203	191.235±41.219	191.182±40.774	0.963	t=0.052
高密度脂蛋白胆固醇(毫克/分升, $\bar{x}\pm s$)	53.847±17.678	53.871±17.658	53.199±18.192	0.177	t=1.48
性别[例(%)]				0.001	$\chi^2=27.79$
男	17 561 (48.295)	16 828 (48.519)	710 (42.321)		
女	18 799 (51.705)	17 855 (51.481)	967 (57.679)		
种族/民族[例(%)]				0.001	$\chi^2=90.92$
墨西哥裔美国人	3 085 (8.485)	2 953 (8.515)	129 (7.681)		
其他西班牙裔	2 486 (6.836)	2 364 (6.818)	123 (7.313)		
非西班牙裔白人	23 323 (64.144)	22 278 (64.231)	1 037 (61.812)		
非西班牙裔黑人	4 093 (11.260)	3 843 (11.082)	269 (16.029)		
其他种族	3 373 (9.275)	3 245 (9.354)	119 (7.165)		
教育水平[例(%)]				0.001	$\chi^2=208.98$
高中毕业或以下	13 400 (36.856)	12 630 (36.418)	814 (48.552)		
大学或副学士学位	11 358 (31.240)	10 783 (31.099)	587 (35.015)		
大学毕业或以上	11 602 (31.904)	11 270 (32.483)	276 (16.433)		
家庭收入[例(%)]				0.001	$\chi^2=116.37$
≤1.3	7 698 (21.171)	7 224 (20.835)	506 (30.162)		
1.3 <PIR ≤3.5	13 441 (36.966)	12 804 (36.914)	643 (38.376)		
PIR>3.5	15 221 (41.862)	14 655 (42.252)	528 (31.462)		
婚姻状况[例(%)]				0.001	$\chi^2=249.95$
已婚或与伴侣同居	22 675 (62.361)	21 660 (62.450)	1 006 (59.982)		
丧偶、离婚或分居	6 428 (17.674)	5 967 (17.204)	507 (30.220)		
从未结婚	7 257 (19.965)	7 056 (20.346)	164 (9.799)		
饮酒状况[例(%)]				0.001	$\chi^2=73.37$
否	12 296 (33.818)	11 607 (33.469)	724 (43.157)		
是	24 064 (66.182)	23 076 (66.531)	953 (56.843)		
BMI[例(%)]				0.001	$\chi^2=64.53$
正常体重	10 550 (29.015)	10 148 (29.260)	377 (22.485)		
超重	11 844 (32.576)	11 332 (32.676)	501 (29.896)		
肥胖	13 966 (38.409)	13 203 (38.064)	799 (47.619)		
糖尿病[例(%)]				0.001	$\chi^2=214.37$
否	30 947 (85.113)	29 682 (85.585)	1216 (72.515)		
是	5 413 (14.887)	5 001 (14.415)	461 (27.485)		
高血压[例(%)]				0.001	$\chi^2=471.96$
否	24 080 (66.228)	23 292 (67.156)	694 (41.413)		
是	12 280 (33.772)	11 391 (32.844)	983 (58.587)		
体格检查活动量[例(%)]				0.001	$\chi^2=106.07$
规律活动量	7 011 (19.282)	6 793 (19.589)	186 (11.073)		
偶尔活动量	12 678 (34.870)	12 126 (34.962)	543 (32.405)		
很少活动量	16 671 (45.848)	15 764 (45.449)	948 (56.522)		
冠心病[例(%)]				0.001	$\chi^2=127.22$
否	35 668 (98.098)	34 070 (98.237)	1 583 (94.396)		
是	692 (1.902)	613 (1.763)	94 (5.604)		
充血性心力衰竭[例(%)]				0.001	$\chi^2=197.53$
否	35 520 (97.689)	33 952 (97.882)	1 552 (92.532)		
是	840 (2.311)	731 (2.118)	125 (7.468)		

续表1 NHANES 2009-2023 周期参与者的基线特征

特征	总计(n=36 360)	非RA组(n=34 683)	RA组(n=1 677)	P值	统计值
心脏病[例(%)]				0.001	167.98
否	35 267(96.992)	33 711(97.193)	1 537(91.625)		
是	1 093(3.008)	972(2.807)	140(8.375)		
心绞痛[例(%)]				0.001	94.27
否	35 178(96.749)	33 615(96.905)	1 552(92.576)		
是	1 182(3.251)	1 068(3.095)	125(7.424)		
吸烟状况[例(%)]				0.001	85.56
否	21 065(57.935)	20 235(58.349)	786(46.874)		
是	15 295(42.065)	14 448(41.651)	891(53.126)		
中风[例(%)]				0.001	164.87
否	35 304(97.093)	33 742(97.289)	1 540(91.852)		
是	1 056(2.907)	941(2.711)	137(8.148)		

表2 RA与中风关联的多模型logistic回归分析结果

模型	组别	β (log-OR)	SE	Z	OR	95% CI(下限, 上限)	P值
模型 1	非中风组	参照					
	中风组	1.157	0.397	9.287	3.183	2.493, 4.064	<0.01
模型 2	非中风组	参照					
	中风组	0.775	0.299	5.622	2.171	1.657, 2.844	<0.01
模型 3	非中风组	参照					
	中风组	0.571	0.246	4.099	1.769	1.347, 2.323	<0.01
模型 4	非中风组	参照					
	中风组	0.470	0.228	3.294	1.599	1.209, 2.114	0.001
模型 5	非中风组	参照					
	中风组	0.403	0.208	2.899	1.497	1.139, 1.966	0.004

注:SE(标准误);OR(比值比);CI(置信区间);模型 1:未调整模型;模型 2:根据社会人口统计学变量(年龄、性别、种族)进行调整;模型 3:模型 2 添加了高血压、糖尿病、饮酒状况和吸烟状况;模型 4:模型 3 添加了冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭和心脏病;模型 5:模型 4 进一步添加了BMI、贫困、婚姻状况、体力活动、教育程度、高密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇

表3 RA与卒中风险的logistic回归分析结果

亚组	变量	β (log-OR)	SE	Z	OR	95% CI(下限, 上限)	P值
年龄	<60	0.988	0.644	4.119	2.686	1.679, 4.299	<0.001
	≥60	0.083	0.155	0.588	1.087	0.822, 1.438	0.557
性别	男性	0.262	0.276	1.239	1.300	0.858, 1.970	0.215
	女性	0.473	0.288	2.633	1.605	1.128, 2.282	0.008
活动强度	规律活动	-0.155	0.399	-0.335	0.856	0.343, 2.133	0.738
	偶尔活动	0.562	0.497	1.958	1.755	1.007, 3.057	0.047
	很少活动	0.348	0.235	2.094	1.416	1.022, 1.961	0.036

95% CI: 1.679, 4.299, $P < 0.001$), 偶尔体力活动组 ($OR = 1.755$, 95% CI: 1.007, 3.057, $P = 0.047$)、很少体力活动组 ($OR = 1.382$, 95% CI: 1.043, 1.829, $P = 0.024$)以及患有女性的女性 ($OR = 1.605$, 95% CI: 1.128, 2.282, $P = 0.008$)。

讨 论

本研究利用 NHANES 2009-2023 年全国代表性数据来阐明 RA 与中风之间的密切关联。此外,即使在调整了一些共同相关因素(如年龄、性别、种

族、体力活动、社会经济因素、肥胖、吸烟状况、饮酒、高血压和糖尿病)后,这种关联仍然具有显著统计学意义。在我们的研究中,RA组中约8.148%的患者同时患有中风,较非RA组患者高5.437%。这些发现促使我们进一步思考RA可能是中风潜在的危险因素^[26]。与此同时,我们通过亚组分析发现在女性群体罹患RA后,患中风的概率较男性群体有所增加。与此同时,有研究也表示在女性群体患RA会增加中风的危险^[27-28]。在年龄层面,小于60岁的人群患病的风险增加,同时活动较少的人群也存在增加风险的情况。有一项队列研究的分析发现,如RA患者的年龄偏小,那么该患者患中风的危险较年龄偏大的患者高,我们的研究结果也符合这一发现^[29]。

目前RA发病机制存在众多猜测,其中炎症因子的作用不可忽视。RA发病中,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子水平升高,它们不仅导致关节滑膜的炎症和破坏,还可能通过多种途径影响全身的免疫系统和血管系统^[30-32]。例如,TNF- α 可以促进血管内皮细胞的活化和黏附分子的表达,增加白细胞对血管壁的黏附,从而促进动脉粥样硬化的形成^[33-35]。有学者进行了一项新的荟萃分析表明,对于接受TNF- α 抑制剂治疗的RA患者,其心血管疾病的发生风险降低约30%^[36]。IL-1 β 也被证明可影响血小板的活性和凝血功能,增加血栓形成的风险^[37-38]。在中风的发病过程中,炎症反应同样起着重要作用。缺血性中风后,受损脑组织会释放大量的炎症因子,引起局部和全身的炎症反应。研究发现,RA患者发生中风的危险增加可能与他们体内持续的炎症状态有关。长期的炎症刺激可能导致血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化加速、血小板活性增加等,从而增加中风的发生风险^[39-40]。

此外,RA患者存在免疫系统的异常激活并产生多种自身抗体,如抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)等^[41]。这些自身抗体可能与血管内皮细胞、血小板等发生交叉反应,导致血管损伤和凝血功能异常^[42]。血管内皮细胞是血管壁的重要组成部分,它们能够生成和释放一些生物活性物质,分别具有抗血栓形成和促血栓形成作用^[43]。当血管内皮细胞因RA导致的免疫攻击而受损时,其抗栓和促栓机制失衡,可能导致凝血功能异常,引起血栓形成或出血^[44]。血小板在正常情况下与内皮细胞相互排斥,限制自发凝血,但血管损伤时,内皮细胞受损,内皮下胶原层暴露

于血小板,引发血小板活化,活化的血小板形成血小板凝块^[45-47]。这些凝块最初由凝血级联产生的纤维蛋白网加强,纤维蛋白网将血小板粘在一起,形成更稳定的血栓。因此,RA患者的自身抗体不仅攻击关节,还可能通过影响血管内皮细胞和血小板的功能,间接导致血管损伤和凝血功能异常,增加了血栓形成的风险,这进一步加剧了RA患者的病理变化和临床表现。

RA的治疗通常包括非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素等。这些药物虽然能够有效控制炎症和缓解疼痛,但长期使用可能会对心血管健康产生不利影响^[48]。例如,糖皮质激素(如泼尼松龙)可能会以剂量和治疗持续时间依赖的方式增加RA患者的心血管风险。每日剂量较高、累计剂量较高或治疗持续时间较长的患者确实表现出心血管风险增加^[49]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为治疗RA的主要常规合成改善病情抗风湿药物,其对心血管事件的影响已受到广泛关注。相关荟萃分析纳入近200 000名RA患者数据,该研究显示MTX的使用与心血管事件风险降低相关,具体而言,MTX能够使心血管事件发生降低20%^[49]。但是MTX对心血管直接联系并不明确,有学者研究发现低剂量的MTX并没有降低心血管的发生率^[50]。除此之外,还有其他治疗药物同样会对患者心血管产生不同的影响^[51-52]。

与此同时,RA患者因疼痛和活动受限,常常导致身体活动减少,进而增加肥胖、代谢综合征和其他心血管疾病的风险^[53]。缺乏锻炼不仅会影响心血管健康,还可能导致其他相关疾病的发生,从而进一步增加中风的危险^[54]。此外,RA患者的心脏并发症,如冠状动脉炎、心律失常和心脏瓣膜病,通过增加心肌缺血、血栓形成和心律失常的风险,可能导致心源性卒中。因此,对于RA患者,管理这些心脏并发症是降低心源性卒中风险的重要策略^[55]。

在临床实践中,为了降低RA患者心血管疾病和心源性卒中的风险,我们需要采取综合性的管理措施。首先,应通过监测和控制炎症标志物,如IL-1 β 和TNF- α ,来管理RA的炎症活动。其次,对患者进行全面的心血管风险评估,包括血压、血脂和血糖水平,并根据评估结果调整治疗方案。同时,对于有血栓形成风险的患者,考虑采取抗血小板或抗凝治疗,并特别注意心房颤动患者的抗凝管理。此外,鼓励患者增加身体活动,改善饮食习惯,以减少肥胖和代谢综合征的风险,同时提供戒烟支持。在药物治

疗方面,应谨慎使用NSAIDs和糖皮质激素,以减少心血管副作用,并优先考虑使用具有心血管保护作用的药物,如MTX。最后,加强对患者的教育,提高他们对RA与心血管疾病关联的认识,并强调定期随访的重要性,以便及时发现并处理心血管问题。通过这些综合措施,我们可以更有效地降低RA患者的心血管事件风险,改善他们的长期预后。

本研究的优势在于其庞大的样本量和多周期的观察,这增强了研究结果的代表性和普适性。然而,研究也面临若干局限性。首先,由于部分数据依赖于问卷调查,可能存在信息的主观性偏差,这可能导致回忆偏差和数据的不精确性。其次,尽管研究中已对一些已知的混杂因素进行了调整,RA的发病机制复杂,受多种因素影响,本研究未能完全控制所有潜在的混杂因素,这可能会对结果的准确性造成一定的影响。此外,由于本研究为横断面设计,缺乏时间序列数据,因此无法开展因果关系的分析,以验证RA与中风之间的联系。未来的研究应考虑采用前瞻性队列研究设计,以克服这些局限性,并进一步探索RA与中风之间的因果关系。

参 考 文 献

- Collaborators G2N. Global, regional, and National burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- Haupt M, Gerner ST, Bähr M, et al. Neuroprotective strategies for ischemic Stroke-Future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4334.
- Ajoolabady A, Wang SY, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- Ferrari F, Villa RF. Brain bioenergetics in chronic hypertension: Risk factor for acute ischemic stroke [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 205: 115260.
- Zhang L, Li XQ, Wolfe CDA, et al. Diabetes as an Independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated Meta-Analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2021, 55(6): 427-435.
- Lai SM, Alter M, Friday G, et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1994, 25(5): 958-962.
- Smith MH, Berman JR. What is rheumatoid arthritis? [J]. *JAMA*, 2022, 327(12): 1194.
- Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(10): 591-602.
- van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(2): 174-187.
- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102735.
- Erre GL, Cacciapaglia F, Sakellariou G, et al. C-reactive protein and 10-year cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 104: 49-54.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9): 1524-1529.
- England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications [J]. *BMJ*, 2018, 361: k1036.
- Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(10): 1797-1804.
- Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, et al. Impact of cumulative inflammation, cardiac risk factors, and medication exposure on coronary atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3): 400-408.
- Crowson CS, Liao KP, Davis JR, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(4): 622-628.
- Tada H, Fujino N, Hayashi KS, et al. Human genetics and its impact on cardiovascular disease [J]. *J Cardiol*, 2022, 79(2): 233-239.
- Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(12): 1522-1529.
- Coburn BW, Baker JF, Hsu JY, et al. Association of cardiovascular outcomes with Low-Dose glucocorticoid prescription in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(11): 1585-1593.
- Jacobs JJ, Cooper HJ, Urban RM, et al. What do we know about taper corrosion in total hip arthroplasty? [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(4): 668-669.
- Attia AM, Rezaee-Zavareh MS, Yeo YH, et al. Changing landscape of steatotic liver diseases and liver fibrosis in the United States during the COVID-19 pandemic [J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(9): e0806.
- Mendoza-Cano O, Trujillo X, Huerta M, et al. Data-driven identification of key predictors of uncontrolled hypertension: A cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2025, 20(9): e0331565.
- He JS, Li JF, Wu S, et al. Accumulation of blood Chromium and Cobalt in the participants with metal objects: findings from the 2015 to 2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 72.
- Liu HA, Wang L, Chen CF, et al. Association between Dietary Niacin Intake and Migraine among American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3052.
- Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, et al. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(8): 1090-1096.
- Lee DH, Sheen SH, Lee DG, et al. Association between ischemic stroke and seropositive rheumatoid arthritis in Korea: A nationwide longitudinal cohort study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251851.

- 28 Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1303-1307.
- 29 Liu W, Ma W, Liu H, et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248564.
- 30 Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3537-3545.
- 31 Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: from synovitis expression to circulating bioactive levels [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 364.
- 32 Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(2): 383-391.
- 33 Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) [J]. *Microsc Res Tech*, 2000, 50(3): 184-195.
- 34 Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *F1000Res*, 2022, 11: 466.
- 35 Totoson P, Maguin-Gaté K, Prati C, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): 202.
- 36 Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 480-489.
- 37 Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery [J]. *Nature*, 2014, 506(7488): 376-381.
- 38 Söderholm M, Pedersen A, Lorentzen E, et al. Genome-wide association meta-analysis of functional outcome after ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2019, 92(12): e1271-e1283.
- 39 Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 456S-460S.
- 40 Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(7): 390-400.
- 41 Van VWJ, Van beers J J, pruijn G J. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(7): 391-398.
- 42 Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Ruiz-Limon P, et al. Anticyclic citrullinated protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2706-2716.
- 43 Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 Suppl): C7-12.
- 44 Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace [J]. *Circulation*, 2006, 113(13): 1708-1714.
- 45 Targońska-Stepniak B, Grzechnik K, Zwolak R. The relationship between platelet indices and ultrasound, clinical, laboratory parameters of disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5259.
- 46 Mariscal A, Zamora C, Díaz-Torné C, et al. Increase of circulating Monocyte-Platelet conjugates in rheumatoid arthritis responders to IL-6 blockage [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5748.
- 47 Băghină RM, Crișan S, Luca S, et al. Association between Inflammation and New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(17): 5088.
- 48 Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779.
- 49 Sun KJ, Liu LL, Hu JH, et al. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24579.
- 50 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 752-762.
- 51 Daien CI, Duny Y, Barnetche T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 862-868.
- 52 Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a Multi-Database cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1154-1164.
- 53 Boden-Albala B, SRLF, Stroke Risk: exercise AA. Obesity, smoking, drug use, and stress [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2000, 2(2): 160-166.
- 54 Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1449-1455.
- 55 Watts RA, Mooney J, Lane SE, et al. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(7): 920-923.

(收稿日期: 2025-06-03)

(本文编辑: 吕红芝)

卞修蒙, 吴凯, 庞亮, 等. 2009年至2023年美国成年人类风湿性关节炎与中风之间的关联: NHANES的一项横断面研究 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2025, 11(5): 287-294.