

• 消化疾病专栏 •

# 类风湿关节炎患者伴肝功能损伤的危险因素及预后分析

陶嘉楠<sup>1</sup>, 李竹雨<sup>2</sup>, 任怀静<sup>1</sup>, 王学红<sup>1\*</sup>

(1.青海大学附属医院消化内科,青海 西宁 810000;2.中国人民解放军总医院第五医学中心老年医学科,北京 100071)

**[摘要]** **目的** 探讨首诊类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者伴肝功能损伤的危险因素及预后。**方法** 选取2021年1月—2024年12月在青海大学附属医院首诊为RA且从未治疗的患者172例,并选取同期健康体检者70例,进一步将首诊RA的患者按是否伴肝功能损伤分为RA伴肝功能损伤组74例,肝功能正常组98例,通过回顾性研究及队列研究的方法,探讨首诊RA患者伴肝功能损伤的危险因素并分析预后。**结果** ①RA组丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)高于健康对照组( $P < 0.05$ )。②男性RA患者更容易合并肝功能损害( $P < 0.001$ ),且肝功能异常RA患者的WBC计数高于肝功能正常RA患者( $P = 0.004$ );肝功能异常RA患者的PLT计数低于肝功能正常RA患者( $P = 0.032$ )。③在肝功能异常RA组中WBC计数与AST( $r = -0.258, P = 0.026$ )及ALB( $r = -0.393, P = 0.001$ )呈负相关趋势,PLT计数与ALB( $r = -0.367, P = 0.001$ )及TBil( $r = -0.290, P = 0.012$ )呈负相关趋势。④男性(OR=3.205, 95%CI:1.310~7.838,  $P = 0.011$ )、WBC计数升高(OR=1.392, 95%CI:1.091~1.776,  $P = 0.008$ )是RA患者合并肝损害的危险因素,而PLT计数升高(OR=0.989, 95%CI:0.983~0.995,  $P = 0.001$ )是RA患者合并肝损害的保护因素。⑤首诊RA伴肝功能损害的患者第一次住院距离再次住院的中位时间(8个月)明显短于不伴有肝功能损害的首诊RA患者(12个月)。通过构建Cox多因素分析发现,首诊时发现肝功能异常是影响RA患者再次住院的独立危险因素。**结论** 肝脏可能是RA的靶器官之一,RA可能导致肝脏受累及肝功能损伤,首诊RA伴有肝功能损害的患者可能有更差的预后,这对临床医生评估RA患者的预后具有一定的借鉴意义。

**[关键词]** 关节炎;肝功能损伤;危险因素 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.11.004

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)11-1270-07

## Analysis of risk factors and prognosis of patients with rheumatoid arthritis complicated by liver injury

TAO Jia-nan<sup>1</sup>, LI Zhu-yu<sup>2</sup>, REN Huai-jing<sup>1</sup>, WANG Xue-hong<sup>1\*</sup>

(1.Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Qinghai Province, Xining 810000, China; 2.Department of Geriatrics, the Fifth Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors and prognosis of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis (RA) complicated by liver injury. **Methods** A total of 172 patients with newly diagnosed RA who were not treated were collected from the Affiliated Hospital of Qinghai University (RA group) from January 2020 to December 2024, and 70 healthy physical examinees were collected during the same period (healthy control group). The patients with newly diagnosed RA were further divided into RA and liver injury subgroup ( $n = 74$ ) and RA and normal liver function subgroup ( $n = 98$ ) according to presence or absence of liver injury.

[收稿日期]2025-07-21

[作者简介]陶嘉楠(1995-),男,青海贵德人,青海大学附属医院主治医师,医学博士研究生,从事消化系统疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:Lindawang0710@hotmail.com

A retrospective cohort study was performed on risk factors and prognosis of liver injury in patients with newly diagnosed RA. **Results** Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), white blood cell (WBC), platelet (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were higher in the RA group than in the healthy control group ( $P < 0.05$ ). Male RA patients were more likely to be complicated with liver injury ( $P < 0.001$ ), and the WBC count in RA patients with abnormal liver function was higher than that in patients with normal liver function ( $P = 0.004$ ), while the PLT count in patients with abnormal liver function was lower than that in patients with normal liver function ( $P = 0.032$ ). In the RA group with abnormal liver function, WBC count was negatively correlated with AST ( $r = -0.258$ ,  $P = 0.026$ ) and ALB ( $r = -0.393$ ,  $P = 0.001$ ), and PLT count was negatively correlated with ALB ( $r = -0.367$ ,  $P = 0.001$ ) and TBil ( $r = -0.290$ ,  $P = 0.012$ ). Male gender (OR = 3.205, 95% CI: 1.310–7.838,  $P = 0.011$ ), and increased WBC count (OR = 1.392, 95% CI: 1.091–1.776,  $P = 0.008$ ) were risk factors for liver injury in RA patients, while increased PLT count (OR = 0.989, 95% CI: 0.983–0.995,  $P = 0.001$ ) was a protective factor for liver injury in RA patients. The median time (8 months) between first hospitalization and re-hospitalization in patients with newly diagnosed RA and liver injury was significantly shorter than that in patients with newly diagnosed RA but without liver injury. By constructing Cox multivariate analysis, it was found that abnormal liver function was an independent risk factor affecting the re-hospitalization of RA patients. **Conclusion**

Liver may be one of the target organs of RA. RA may directly lead to liver involvement and liver injury, and patients with newly diagnosed RA complicated by liver injury may have worse prognosis, which has certain reference significance for clinicians to evaluate the prognosis of patients with RA.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; liver injury; risk factors

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的全身性炎症性疾病<sup>[1]</sup>,长期的多关节、对称性、侵袭性的关节炎反复发作,除累及关节以外,还可累及心脏、呼吸系统、肝脏、胃、肾脏、血液系统等,病情常迁延难愈,导致严重的组织结构损坏,严重可导致残疾<sup>[2-3]</sup>。RA的患病率在全球范围内接近1%,大部分患者集中分布在我国等发展中国家,由于我国人口基数大,故RA在我国疾病负担高,严重影响患者生活质量,消耗医疗资源,是主要的医疗负担之一<sup>[4]</sup>。RA的发病机制尚未完全解析,最新的研究发现肝X受体(liver X receptors, LXRs)的通过调节脂质稳态和炎症反应参与了RA的发生发展,但RA如何侵犯肝脏及具体机制仍然不明确<sup>[5]</sup>。肝脏具有诱导免疫耐受的独特生理能力<sup>[6]</sup>,当适应性免疫系统攻击人体自身抗原导致组织损伤时,通过激活肝Kupffer细胞、效应T淋巴细胞诱导细胞因子由肝门静脉入肝后释放多类炎症因子,炎症因子进一步激活机体固有免疫系统,进一步加重肝损害<sup>[7-8]</sup>,而RA本质上为自身免疫病,也有可能通过以上机制导致肝功能损伤<sup>[9]</sup>。目前的研究

更多局限在抗风湿药物不良反应导致的药物性肝损害,许多研究认为雷公藤<sup>[10]</sup>、甲氨蝶呤<sup>[11]</sup>、云克<sup>[12]</sup>及生物制剂<sup>[13]</sup>等改善病情的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)会导致药物性肝病。但目前尚缺乏RA原发性累及肝脏的研究,以及RA合并肝功能异常患者的预后研究,故本研究纳入首诊为RA的患者为随访队列,观察首诊RA伴肝功能损伤患者的临床特征、危险因素及其对预后的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月—2024年12月就诊于青海大学附属医院首诊为RA患者172例的临床资料,所有患者既往从未口服任何药物治疗RA,并纳入随访队列。将这些患者分为2组,肝功能正常RA组及肝功能异常RA组,同时选取青海大学附属医院体检中心同期健康体检人群70例的临床资料。

所有患者均签署知情同意书,自愿加入本研究,且本研究已经通过了青海大学附属医院伦理委员会

审查(伦理号:SL-2023157)。

RA 诊断标准(美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟共同发布的《2010 类风湿关节炎分类标准》):至少有 1 个关节出现无法用其他疾病解释的滑膜炎,且在 4 个方面(受累关节数量和位置、血清学分类、异常急性期反应物和症状持续时间)评分相加 $\geq 6$ 分(最高 10 分)时,即可确诊为 RA<sup>[14]</sup>。纳入标准:①满足类风湿关节炎诊断标准,且初次诊断为 RA 患者;②既往未口服肝毒性药物治疗 RA;③认知正常且依从性好;④自愿加入本研究。排除标准:①合并心肾等脏器功能不全及各种慢性肝病者(如自身免疫性肝病、代谢性肝病、病毒性肝炎等);②合并恶性肿瘤或严重感染者;③合并其他自身免疫疾病者;④近期使用影响本次研究疗效的药物者;⑤用药过敏者;⑥合并糖尿病、高血压及冠心病等慢性病患者。

1.2 研究方法 本研究主要为病例一对照研究及回顾性队列研究,通过查询电子病历系统,收集 RA 患者及健康体检人群的临床病例资料,包括姓名、住院号、年龄、性别、入院日期、电话号码(用于随访)、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, Tbil)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、白蛋白(albumin, Alb)]、血常规指标[白细胞计数(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血小板(platelet, PLT)]、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)滴度、抗环瓜氨酸肽抗体(cyclic citrullinated peptide antibody, CCP)抗体滴度、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 C 反应蛋

白(C-reactive protein, CRP)等。研究分组:按是否存在 RA 分为 RA 组和健康对照组,按是否存在肝功能异常再将 RA 组分为肝功能正常 RA 组及肝功能异常 RA 组。肝功能异常定义为:根据青海大学附属医院实验室标准将 ALT $> 40$  U/L, AST $> 40$  U/L, GGT $> 60$  U/L, ALP $> 125$  U/L, Tbil $> 23$   $\mu$ mol/L,符合上述指标任一项定义为肝功能异常。随访:对本研究中所有首诊 RA 的患者进行电话随访,随访起止日期为 2020 年 1 月—2025 年 4 月。主要结局指标为 RA 症状加重不得不再次住院,以及再住院据第 1 次住院的间隔时间,通过以上指标来评估 RA 患者的预后。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。不符合正态分布计量资料以 M(QR)表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,采样 Spearman 相关分析肝功能异常 RA 患者肝功能指标与 WBC、PLT 的相关性。采用二元 Logistic 回归分析首诊 RA 伴肝功能损伤的独立危险因素;使用生存分析研究 RA 伴肝功能异常患者的预后;通过构建 Cox 回归模型,分析影响 RA 伴肝功能异常患者预后的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 患者临床资料情况 与健康对照组比较,RA 组的肝功能指标、血常规指标、性别、年龄、CRP、ESR 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 RA 组的肝脏酶学指标(ALT 及 AST)、ALP、GGT、WBC、PLT 及血炎症指标(ESR 及 CRP)高于健康对照组,而 RA 组 Tbil、ALB、CHE 及 RBC 低于健康对照组。由于无法收集健康对照组的 RF 和抗 CCP 抗体滴度,故 2 组 RF 和抗 CCP 抗体滴度的差异无法比较。见表 1。

表 1 RA 组和健康对照组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between RA group and healthy control group

组别	例数	性别(例数,%)		年龄 [M(QR),岁]	ALT [M(QR),U/L]	AST [M(QR),U/L]	Tbil [M(QR), $\mu$ mol/L]
		男性	女性				
健康对照组	70	32(45.7)	38(54.3)	54.5(15.0)	19.5(12.5)	21.0(7.0)	14.1(6.9)
RA 组	172	40(23.3)	132(76.7)	50.0(15.8)	26.5(37.0)	25.0(17.0)	10.7(6.5)
$\chi^2/Z$ 值		12.007		2.457	4.521	3.962	4.616
P 值		$< 0.001$		0.014	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$
组别	例数	ALB [M(QR),g/L]	ALP [M(QR),U/L]	GGT [M(QR),U/L]	CHE [M(QR),U/L]	WBC [M(QR), $\times 10^9/L$ ]	RBC [M(QR), $\times 10^{12}/L$ ]
健康对照组	70	42.9(4.0)	82.0(19.2)	18.0(13.3)	9224.0(2767.3)	4.8(1.5)	4.8(0.6)
RA 组	172	39.3(5.6)	87.5(34.8)	23.0(18.0)	8065.5(2575.2)	5.7(2.3)	4.4(0.6)
$\chi^2/Z$ 值		7.112	2.048	2.813	3.819	2.378	4.633
P 值		$< 0.001$	0.041	0.005	$< 0.001$	0.017	$< 0.001$

表1 (续)

组别	例数	PLT	RF	CCP	ESR	CRP
		[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	[M(QR), kU/L]	[M(QR), kU/L]	[M(QR), mm/1 h]	[M(QR), mg/L]
健康对照组	70	185.5(59.0)	—	—	6.0(5.2)	3.2(0.2)
RA组	172	209.5(99.8)	78.8(243.2)	112.5(224.9)	23.0(25.8)	6.2(15.1)
χ <sup>2</sup> /Z值		3.198	—	—	9.013	5.547
P值		0.001	—	—	<0.001	<0.001

2.2 肝功能正常 RA 组和肝功能异常 RA 组临床特征比较 将 RA 组( $n=172$ )患者按是否存在肝功能异常(判断肝功能异常的标准见研究方法部分)分为 2 组,分别为肝功能正常 RA 组( $n=98$ )及肝功能异常 RA 组( $n=74$ ),结果提示 2 组性别比较差异有统计学意义( $P<0.001$ ),且肝功能异常 RA 组

WBC 计数高于肝功能正常 RA 组( $P=0.004$ );肝功能异常 RA 组的 PLT 计数低于肝功能正常 RA 组( $P=0.032$ );2 组年龄、RBC 计数、RF、抗 CCP 抗体滴度、ESR 及 CRP 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表2 肝功能正常 RA 组和肝功能异常 RA 组临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics between RA group with normal liver function and RA group with abnormal liver function

组别	例数	性别(例数,%)		年龄	WBC	RBC
		男性	女性	[M(QR), 岁]	[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	[M(QR), ×10 <sup>12</sup> /L]
肝功能正常 RA 组	98	13(13.3)	85(86.7)	51.0(15.5)	5.4(1.7)	4.5(0.5)
肝功能异常 RA 组	74	27(36.5)	47(63.5)	49.5(16.5)	6.3(2.7)	4.4(0.6)
χ <sup>2</sup> /Z值		12.739		0.187	2.876	0.060
P值		<0.001		0.852	0.004	0.952

组别	例数	PLT	RF	CCP	ESR	CRP
		[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	[M(QR), kU/L]	[M(QR), kU/L]	[M(QR), mm/1 h]	[M(QR), mg/L]
肝功能正常 RA 组	98	228.5(90.3)	64.5(246.0)	115.5(225.0)	21.0(22.2)	6.0(13.0)
肝功能异常 RA 组	74	198.0(96.6)	88.5(262.1)	112.5(212.0)	22.5(29.0)	6.6(29.4)
χ <sup>2</sup> /Z值		2.143	0.462	0.260	1.382	0.869
P值		0.032	0.644	0.795	0.167	0.385

2.3 肝功能异常 RA 组肝功能指标和 WBC、PLT 的相关性分析 肝功能异常 RA 组 WBC 计数高于肝功能正常 RA 组而 PLT 计数低于肝功能正常 RA 组,进一步讨论肝功能异常 RA 患者肝功能指标与 WBC 计数及 PLT 计数的相关性。通过 Spearman 相关性分析显示,在肝功能异常 RA 组中 WBC 计数与 AST( $r=-0.258, P=0.026$ )及 ALB( $r=-0.393, P=0.001$ )呈负相关趋势,PLT 计数与 ALB( $r=-0.367, P=0.001$ )及 TBil( $r=-0.290, P=0.012$ )呈负相关趋势,见表 3。

2.4 初诊 RA 患者肝功能指标异常的独立危险因素分析 纳入年龄、性别、WBC 计数、RBC 计数、PLT、RF、抗 CCP 滴度、ESR 及 CRP 为自变量(其中女性=0,男性=1,其余变量均为连续型变量),以首诊 RA 患者是否合并肝功能损害为因变量(初诊 RA 不伴肝功能异常=0,初诊 RA 伴肝功能异常=1)构建二元 Logistic 回归模型,分析首诊 RA 患者合并肝功能损伤的危险因素。结果提示,男性

(OR=3.205, 95% CI: 1.310~7.838,  $P=0.011$ )、WBC 计数升高(OR=1.392, 95% CI: 1.091~1.776,  $P=0.008$ )是 RA 患者合并肝损害的危险因素,而 PLT 计数升高(OR=0.989, 95% CI: 0.983~0.995,  $P=0.001$ )是 RA 患者合并肝损害的保护因素。见表 4。

表3 肝功能异常 RA 组肝功能指标和 WBC、PLT 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of liver function indexes with WBC and PLT in RA group with abnormal liver function

肝功能指标	WBC		PLT	
	r 值	P 值	r 值	P 值
ALT(U/L)	-0.033	0.780	0.092	0.434
AST(U/L)	-0.258	0.026	-0.048	0.687
TBil(μmol/L)	-0.194	0.097	-0.290	0.012
ALB	-0.393	0.001	-0.367	0.001
ALP	0.085	0.471	-0.032	0.798
GGT	0.148	0.209	0.162	0.168
CHE	-0.100	0.398	-0.217	0.064

表4 初诊RA患者肝功能指标异常的危险因素分析

Table 4 Risk factors of abnormal liver function in newly diagnosed RA patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-0.015	0.015	1.021	0.312	0.985	0.956~1.014
性别	1.165	0.456	6.513	0.011	3.205	1.310~7.838
WBC	0.331	0.124	7.076	0.008	1.392	1.091~1.776
RBC	-0.141	0.364	0.149	0.700	0.869	0.425~1.775
PLT	-0.011	0.003	11.904	0.001	0.989	0.983~0.995
RF	-0.001	0.001	1.064	0.302	0.999	0.998~1.001
CCP	-0.001	0.002	0.126	0.722	0.999	0.996~1.002
ESR	0.008	0.013	0.386	0.534	1.008	0.983~1.033
CRP	0.016	0.009	3.000	0.083	1.016	0.998~1.034
常量	0.958	1.844	0.270	0.604	2.606	-

2.5 首诊RA是否合并肝功能损害对患者预后的影响 通过生存分析发现,首诊RA伴肝功能损害的患者第一次住院距离再次住院的中位时间是8个月(95%CI:5.378~10.622),而不伴有肝功能损害的首诊RA患者第一次住院距离再次住院的中位时间是12个月(95%CI:11.044~12.956),差异有统计学意义(Log Rank  $\chi^2 = 5.780, P = 0.016$ ),见图1。

2.6 影响初诊RA患者预后的单因素及多因素分析 构建影响首诊RA伴肝功能损害患者预后的Cox回归模型(因变量:无再次住院=0,再次住院=1;自变量:女性=0,男性=1,其余变量均为连续型变量),通过单因素(表5)和多因素(表6)Cox分析

显示,首诊时发现肝功能异常和CCP水平是影响RA患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

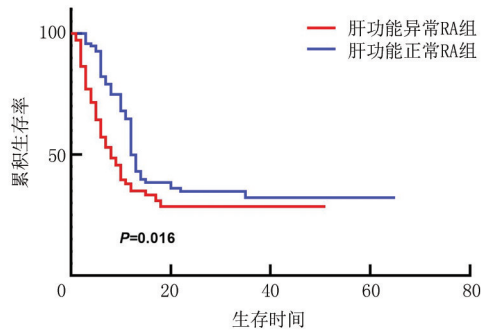


图1 首诊RA合并肝功能损害患者的预后分析

Figure 1 Prognostic analysis of newly diagnosed RA patients with liver injury

表5 影响初诊RA患者预后的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of prognostic factors in newly diagnosed RA patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
肝功能异常	0.444	0.193	5.275	0.022	1.559	1.067~2.277
年龄	-0.018	0.008	5.042	0.025	0.983	0.968~0.998
性别	-0.130	0.231	0.318	0.573	0.878	0.558~1.381
WBC	0.009	0.049	0.038	0.846	1.010	0.918~1.111
RBC	-0.144	0.171	0.707	0.401	0.866	0.619~1.211
PLT	0.000	0.001	0.005	0.946	1.000	0.997~1.002
RF	0.000	0.000	0.378	0.538	1.000	1.000~1.000
CCP	0.003	0.001	17.088	<0.001	1.003	1.002~1.005
ESR	0.002	0.004	0.128	0.720	1.002	0.993~1.010
CRP	0.002	0.004	0.273	0.602	1.002	0.995~1.009

表6 影响初诊RA患者预后的多因素Cox分析

Table 6 Multivariate analysis of prognostic factors in newly diagnosed RA patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
肝功能异常	0.474	0.220	4.638	0.031	1.607	1.044~2.474
年龄	-0.016	0.009	3.591	0.058	0.984	0.967~1.001
性别	-0.248	0.272	0.836	0.361	0.780	0.458~1.329
WBC	0.018	0.064	0.079	0.778	1.018	0.898~1.154
RBC	-0.099	0.201	0.245	0.621	0.905	0.611~1.341
PLT	0.000	0.002	0.028	0.867	1.000	0.996~1.003
RF	0.000	0.000	0.772	0.379	1.000	1.000~1.000
CCP	0.003	0.001	13.376	<0.001	1.003	1.001~1.005
ESR	-0.005	0.007	0.677	0.411	0.995	0.982~1.007
CRP	0.003	0.005	0.508	0.476	1.003	0.994~1.013

### 3 讨 论

众所周知,RA 是一类系统性疾病,作为一种全身性自身免疫性疾病,RA 不仅会对关节造成损害<sup>[1]</sup>,还会对其他组织和器官造成损害,包括心脏、肾脏、肺、消化系统、眼睛、皮肤和神经系统,并发症过多与 RA 患者的预后密切相关甚至导致病死率上升<sup>[15]</sup>。目前,类风湿关节炎的病因尚未完全阐明,但发病过程中关节滑膜巨噬细胞释放的细胞因子,如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6),这些细胞与炎症因子共同刺激破骨细胞的活性,从而导致骨侵蚀的进展<sup>[16]</sup>。RA 累积心脏时可表现为心包炎、心肌炎、心律不齐、冠心病甚至心力衰竭等<sup>[6]</sup>,究其原因可能是因为 RA 的滑膜组织和循环免疫细胞释放 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等促炎细胞因子直接导致全身炎症,从而导致心脏成为 RA 的靶器官受到损伤<sup>[17]</sup>;RA 累积其余系统时可能也是通过系统性炎症发挥作用,但以往的观点认为 RA 对消化系统的损伤主要是由于口服激素、DMARDs 及非甾体类药物导致的不良反应造成的,而 RA 对肝脏的影响或肝脏是否为 RA 的靶器官尚无定论,相关研究较为缺乏<sup>[18]</sup>。国外一项横断面研究<sup>[19]</sup> 纳入了 150 例 RA 患者,历时长达 5 年,分析了 RA 患者肝损伤的临床和生物学特征,其中 66 例患者(44%)被诊断为 RA 合并肝脏受累,74% 的患者 GGT 水平升高,非甾体抗炎药和甲氨蝶呤是最常与肝毒性发生有关的药物(分别占病例的 21% 和 20%),该研究的缺点是不明确所纳入 RA 患者是否为首诊 RA,发病前是否服用抗风湿药物或可疑致肝损药物,故仍然无法判断 RA 对肝脏的直接影响。

本研究结果显示,首诊 RA 患者的肝功能指标(ALT、AST、ALP 及 GGT)及炎症指标(WBC、PLT、ESR 及 CRP)高于健康对照组,这提示未经过任何治疗的 RA 患者可能已经存在肝功能损害,主要表现为肝脏酶学指标及肝内胆汁淤积的指标升高,同时血液中反应炎症的指标也有不同程度的升高,提示 RA 患者可能存在全身性炎症反应,而肝脏可能是 RA 的靶器官之一。窦春江等<sup>[20]</sup> 研究了 80 例 RA 患者的肝功能状态,发现和健康对照组相比,RA 患者出现 ALT 异常高达 37 例(46.25%),AST 异常者 23 例(28.75%),本研究结论与之相一致。然后进一步研究发现男性,RA 患者更容易合并肝功能损害,且肝功能异常 RA 患者的 WBC 计数高

于肝功能正常 RA 患者,而肝功能异常 RA 患者的 PLT 计数低于肝功能正常 RA 患者,但目前尚无国内外文献研究哪种性别的 RA 患者更容易合并肝损害,这值得进一步研究。

本研究通过 Spearman 相关性分析显示,在肝功能异常 RA 组中 WBC 与 AST( $r = -0.258, P = 0.026$ )及 ALB( $r = -0.393, P = 0.001$ )呈负相关趋势。以往的研究发现,RA 疾病本身可导致白细胞减少,其中费尔蒂综合征(Fety 综合征)最多见,具体机制尚不明确,但一般来说 RA 患者 WBC 计数下降是病情进展的表现之一<sup>[21]</sup>。进一步以首诊 RA 患者是否合并肝功能损害为因变量构建二元 Logistic 回归模型,分析首诊 RA 患者合并肝功能损伤的危险因素,发现男性是 RA 患者合并肝损害的危险因素,而 PLT 计数升高是 RA 患者合并肝损害的保护因素,这似乎与其他研究结果相矛盾<sup>[22]</sup>,可能需要进一步的研究去证实。以上结论均为回顾性研究结论,从而带有一定偏倚,为了进一步验证 RA 对肝脏的影响,本研究对首诊 RA 的患者进行了随访,通过生存分析发现,首诊 RA 伴肝功能损害的患者第 1 次住院距离再次住院的中位时间是 8 个月,而不伴有肝功能损害的首诊 RA 患者第 1 次住院距离再次住院的中位时间是 12 个月。进一步构建了影响首诊 RA 伴肝功能损害患者预后的 Cox 回归模型,通过单因素和多因素分析发现,首诊时发现肝功能异常是影响 RA 患者预后的独立危险因素。目前的研究发现影响 RA 患者预后的因素包括:女性及体重指数偏高<sup>[23]</sup>、D-二聚体升高<sup>[24]</sup> 及 HLA-DR4 阳性<sup>[25]</sup> 等。

本研究结果显示,首诊 RA 伴肝功能损害也是 RA 患者预后不良的因素之一,具有一定的创新性,但本研究也具有局限性,如小样本、单中心、回顾性及偏移风险较大等,故这一结论需要更多高质量、多中心的研究去进一步证实。此外,本研究提示:临床上首诊 RA 伴有肝功能损害的患者和肝功能正常的 RA 患者相比,可能有更差的预后,这对临床医生评估 RA 患者的预后具有一定的借鉴意义。

#### [参考文献]

- [1] Brown P, pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis[J]. BMJ, 2024, 384: e070856.
- [2] 张颖,王俊祥. 短期应用改善病情抗风湿药治疗类风湿关节炎出现肝功能异常的临床特点[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(7): 736-739.
- [3] Leung WK, Wong IOL, Chan KC, et al. Long-term follow-up of helicobacter pylori eradication on incidence of gastric cancer

- in a large population-based cohort [J]. *Gastroenterology*, 2020,158(6):1561-1571.
- [4] 尼特伟布子,鄢建勤,谭慧玲,等.肿瘤坏死因子抑制剂对类风湿关节炎病人带状疱疹发病率影响的 Meta 分析[J].*中国疼痛医学杂志*,2020,26(6):467-471.
- [5] Mai CT, Zheng DC, Li XZ, et al. Liver X receptors conserve the therapeutic target potential for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacol Res*,2021,170:105747.
- [6] Lewis MJ. Predicting best treatment in rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*,2024,64s:152329.
- [8] Peterson E, Gallagher MK, Wilbur J. Rheumatoid arthritis: Diagnosis and management for the family physician[J]. *Am Fam Physician*,2024,110(5):515-526.
- [9] 邓昕雨,马骁.肝损伤发生机制及其治疗研究进展[J].*中药与临床*,2022,13(5):118-123,128.
- [10] 张亚蕾,杨涛,刘成海.雷公藤制剂导致肝功能异常 80 例病例分析[C]//中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.第三十届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集.上海:上海中医药大学附属曙光医院,2018:352-353.
- [11] 王丹.类风湿关节炎患者甲氨蝶呤药物不良反应与 MTHFR677T 基因多态性的关系[D].南充:川北医学院,2020.
- [12] 万萍,钟丽,邹庆华.云克联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 53 例临床分析[J].*第三军医大学学报*,2012,34(13):1359-1360.
- [13] Zhao X, Zhang C, An Y, et al. Research on liver damage caused by the treatment of rheumatoid arthritis with novel biological agents or targeted agents[J]. *J Inflamm Res*,2023,16:443-452.
- [14] 耿研,谢希,王昱,等.类风湿关节炎诊疗规范[J].*中华内科杂志*,2022,61(1):51-59.
- [15] Watari JIH, Kamada TEA. Long-term outcomes of incomplete vs. complete intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Dig Dis Sci*,2024,69(3):845-853.
- [16] Yoshitomi H. Regulation of immune responses and chronic inflammation by fibroblast-like synoviocytes [J]. *Front Immunol*,2019,10:1395.
- [17] Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*,2022,13:1051082.
- [18] Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2024,20(12):760-769.
- [19] Sellami M, Saidane O, Mahmoud I, et al. Etiological features of liver involvement in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rev*,2020,16(4):332-336.
- [20] 窦春江,王晋平,马文忠.类风湿关节炎引起肝损害的临床分析[J].*临床内科杂志*,2005,22(1):55.
- [21] 李兆申,杜奕奇,蔡全才,等.幽门螺杆菌根除对胃癌前病变的影响:一项多中心随机对照试验[J].*中华消化杂志*,2023,43(2):78-85.
- [22] 朱丽芳,李伟,俸一然,等.类风湿关节炎患者 366 例临床病例分析[J].*风湿病与关节炎*,2018,7(5):5.
- [23] 丁菱,何善智,钟伟秋.类风湿关节炎预后影响因素调查[J].*现代诊断与治疗*,2012,23(7):2.
- [24] 龙小琴,杨孝兵,绍丰,等.D-二聚体水平对类风湿关节炎患者预后的影响[J].*现代实用医学*,2023,35(1):89-91.
- [25] 李英.HLA-DR4 基因表达与类风湿关节炎预后的相关性研究[D].呼和浩特:内蒙古大学,2014.

(本文编辑:王聪)