

类风湿关节炎前状态诊疗专家共识

谢志军¹, 曹炜², 黄琳¹, 李宣霖¹, 荀杨芹³, 杨楠³, 王平³, 王俏¹, 任梦娟⁴, 李海昌¹, 刘云兰⁴,
唐宇俊¹, 胡月⁴, 郑慧⁵, 张娟娟⁴, 兰慧⁴, 吴守媛⁴, 郭强强⁴, 孙雅佳⁴,
张先卓⁶, 王晓辉⁴, 宋旭萍⁴, 马艳芳⁷, 陈耀龙^{8,9,10}, 温成平¹

(¹浙江中医药大学, 杭州 310053; ²中国中医科学院广安门医院风湿科, 北京 100053; ³兰州大学基础医学院循证医学中心, 兰州 730000; ⁴兰州大学公共卫生学院, 兰州 730000; ⁵苏州大学生物医学研究所, 苏州 215123; ⁶兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; ⁷香港浸会大学中医药学院香港中医药临床研究中心, 香港 999077; ⁸兰州大学健康数据科学研究所, 兰州 730000; ⁹中国医学科学院循证评价与指南研究室, 兰州 730000; ¹⁰世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心, 兰州 730000)

摘要: 为进一步指导和加强类风湿关节炎早期预防, 浙江中医药大学联合兰州大学健康数据科学研究所等, 组建指导委员会、秘书组、证据评价组、共识专家组和评审专家组, 系统检索了类风湿关节炎前状态和预防的相关证据, 通过德尔菲法形成类风湿关节炎前状态的筛查、诊断、治疗和教育等14条推荐意见。

关键词: 类风湿关节炎; 类风湿关节炎前状态; 专家共识; 推荐意见; 临床问题; 德尔菲法

Expert consensus on diagnosis and treatment of pre-rheumatoid arthritis status

XIE Zhijun¹, CAO Wei², HUANG Lin¹, LI Xuanlin¹, XUN Yangqin³, YANG Nan³, WANG Ping³,
WANG Qiao¹, REN Mengjuan⁴, LI Haichang¹, LIU Yunlan⁴, TANG Yujun¹, HU Yue⁴,
ZHENG Hui⁵, ZHANG Juanjuan⁴, LAN Hui⁴, WU Shouyuan⁴, GUO Qiangqiang⁴,
SUN Yajia⁴, ZHANG Xianzhuo⁶, WANG Xiaohui⁴, SONG Xuping⁴,
MA Yanfang⁷, CHEN Yaolong^{8,9,10}, WEN Chengping¹

(¹Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; ³Evidence Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁴School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁵Institute of Biomedical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China; ⁶First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁷Hong Kong Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong 999077, China; ⁸Institute of Health Data Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ⁹Institute of Evidence Based Evaluation and Guidelines, Chinese Academy of Medical Sciences, Lanzhou 730000, China; ¹⁰World Health Organization Collaborating Center for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China)

Abstract: To further guide and enhance the early prevention of rheumatoid arthritis, Zhejiang Chinese Medical University in association with Institute of Health Data Sciences, Lanzhou University, etc., a steering committee, secretary group, evidence evaluation group, consensus group and external review group were formed to systematically retrieve relevant evidence on the pre-rheumatoid arthritis status and prevention, 14 recommendations of the pre-rheumatoid state were formed through the Delphi method for the screening, diagnosis, treatment and education.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Pre-rheumatoid arthritis status; Expert consensus; Recommendations; Clinical problem; Delphi method

基金资助: 国家重点研发计划 (No.2018YFC1705503)

通信作者: 温成平, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号浙江中医药大学, 邮编: 310053, 电话: 0571-86633377, E-mail: wenep@163.com
陈耀龙, 甘肃省兰州市城关区天水南路222号兰州大学健康数据科学研究所, 邮编: 730000, E-mail: chevidence@lzu.edu.cn

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病^[1-2],可导致关节畸形和功能丧失,甚至残疾^[2-4],同时并发心血管系统和呼吸系统等多系统器官疾病^[3,5-10],给患者个人和家庭,以及社会均带来了巨大的健康负担和经济负担^[11-13]。随着RA相关研究的进展,RA的预防越来越受到重视,普遍认为通过早期预防可改善RA患者的预后^[1]。2012年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)RA风险因素研究小组提出了“临床前期RA(preclinical rheumatoid arthritis, pre-RA)”的概念^[14-16],该术语被推荐仅用于回顾性描述RA患者RA诊断之前的相关阶段;该小组将RA的发生发展过程分为6个阶段:RA相关遗传风险因素阶段、RA相关环境因素阶段、RA相关系统性自身免疫阶段、无临床症状阶段、未分化关节炎阶段及分类诊断RA阶段;pre-RA包括除分类诊断RA阶段以外的5个阶段。

多个研究已提出了pre-RA的高危因素和保护因素^[1,17],如在遗传因素方面,美国土著人群患RA的风险较非原住民人群增加了5~7倍^[18];在环境因素方面,长时间高强度的烟草暴露和肥胖等可使RA风险增加^[19-20]。在RA早期预防中,识别和确定pre-RA高风险人群、高危因素和保护因素,以及可能的治疗方法显得尤为重要^[21]。目前国内外尚无pre-RA相关的指南或共识,现有RA相关指南均未明确涉及pre-RA的内容。为进一步指导和加强RA早期预防,课题组采用国际循证指南的制订方法,系统检索pre-RA和RA预防的相关证据,制订符合国际临床实践指南标准、能精确指导RA早期预防和筛查的RA临床前期共识。

资料与方法

本共识作为浙江中医药大学承担的国家重点研发计划“类风湿性关节炎中医分期防治方案的优化及循证评价研究”的课题安排内容之一,由兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心、中华医学会杂志社指南与标准研究中心、兰州大学GRADE(grades of recommendations assessment development and evaluation)中心、兰州大学循证医学中心负责制订。共识启动时间为2018年12月,定稿时间为2022年7月。本共识的制订方法和流程主要基于2014年《世界卫生组织指南制订手册》^[22],以及2022年《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[23]。并依据指南研究与评价工具(appraisal of guidelines research and evaluation, AGREE II)^[24]和卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[25]的具体要求进行制订和报告共识全文。

1. 共识制订工作组的组建 本共识制订工作组包括指导委员会、秘书组、证据评价组、共识专家组和专家评审组。

指导委员会:由2名资深临床专家和方法学家组成。主要职责为:①成立其他工作组;②批准共识计划书;③监督共识制订过程;④审定共识全文;⑤提供共识制订必要的咨询和指导。

秘书组:由6名工作人员构成,主要职责为:①起草共识计划书;②开展临床问题的调研;③组织推荐意见共识会议;④详细记录共识制订的整个过程;⑤撰写共识初稿;⑥共识投稿;⑦协调其他工作组的工作。

证据评价组:由14名指南方法学家和循证医学专家构成。主要职责为:①协助确定共识范围及优先的临床问题;②针对本共识拟解决的临床问题进行证据的检索、评价、合成与分级;③制作证据总结表和初拟推荐意见;④与秘书组合作撰写共识初稿;⑤提供必要的其他方法学支持。

共识专家组:由24名风湿免疫科、中医学、影像科、药理学等多学科专家构成,主要职责为:①确定共识范围及优先的临床问题;②通过德尔菲法对推荐意见进行投票和达成共识;③审定共识全文初稿和终稿。

专家评审组:由2名不参与共识制订的相关学科专家构成,职责为对共识初稿进行阅读并反馈意见。

2. 指南计划书与注册 本共识已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>)进行注册(注册号为IPGRP-2020CN196)。

3. 利益冲突声明与管理 本共识工作组全体成员分别于临床问题调研、证据评价与分级、推荐意见共识及共识外审阶段填写利益声明表,声明近3年相关的经济利益冲突与学术利益冲突。收集汇总后经秘书组讨论判定,若专家成员声明的利益关系对共识内容构成利益冲突,则根据其严重程度进行管理。

4. 使用者与目标人群 本共识供各级医疗机构中医、风湿、药学相关的专业人员使用。共识推荐意见的目标人群为RA高危人群。

5. 共识范围及优先临床问题的确定 证据评价组首先对RA临床实践指南进行系统检索,确定纳入指南的推荐意见是否涉及RA前状态;然后系统检索RA前状态相关文献,最终遴选出本共识所涉及的7个临床问题,主要包括RA前状态诊断评估和相关患者教育。

6. 证据检索与筛选 检索的数据库有:①检索MEDLINE、The Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献服务系统(CBM)、万方知识数据服务平台和中国知网数据库(CNKI);②检索英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、苏格兰校际指南网络(SIGN)、美国风湿病学会(ACR)、EULAR及亚太风湿病学学会联盟(APLAR)等多个国际风湿病领域的学术组织等官方网站,主要检索RA相关指南;③补充检索谷歌学术、UpToDate、DynaMed等其他网站,同时追溯纳入文献的参考文献列表。所有类型文献的检索时间均为建库至2019年12月31日,发表语言限定中英文。

7. 文献筛选 完成证据检索后,由两名证据评价组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献,确定纳入RA前

状态相关的文献,完成筛选后两人进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

8. 证据评价与分级 证据评价组使用GRADE方法对每个临床问题的证据体质量和推荐强度进行分级^[26-30],见表1。

项目	具体描述
证据质量 分级	高质量 (A) 非常有把握: 观察值接近真实值
	中等质量 (B) 对观察值有中等把握: 观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
	低质量 (C) 对观察值的把握有限: 观察值可能与真实值有很大差别
	极低质量 (D) 对观察值几乎没有把握: 观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度 分级	强 (1) 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
	弱 (2) 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

9. 推荐意见的形成 基于证据评价组提供的证据汇总表,同时考虑中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了22条推荐意见。经一轮德尔菲调研和专家反馈,合并相关推荐意见后,共10条推荐意见达成共识(共识率>70%),2条共识率≤50%的推荐意见考虑删除,新增3条推荐意见。剩余的10条推荐意见和增加的3条推荐意见进行了第二轮德尔菲调研,4条推荐意见达成共识(共识率>70%),1条共识率≤50%的推荐意见考虑删除,两轮共计14条推荐意见达成共识。

10. 共识的撰写与外审 推荐意见达成共识后,工作组参考国际指南报告规范RIGHT^[25]完成共识初稿的撰写,并提交专家评审组进行审阅,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成共识终稿。

11. 共识推广与实施 本共识发布后,发起单位联合通过以下方式对共识进行推广与实施:①结合线上和线下的学术会议介绍和解读共识;②有计划地在全国范围内组织中医、风湿、药学等相关领域的医务工作者学习共识相关内容及正确使用的步骤方法;③通过微信或其他途径传播共识。

12. 更新 计划在未来3~5年内,根据新出现的证据,以及工作组成员和使用者的反馈意见,按照国际指南更新方法和流程进行更新^[31]。

结果

1. 推荐意见汇总 围绕7个临床问题,形成14条推荐意见,见表2。

2. 各临床问题的推荐依据

2.1 临床问题1的推荐依据 RA患者的FDR较正常人群有更高的风险出现RA相关标志物及症状。2020年,1项横断面研究^[32](335例)显示,FDR中风湿性局部疼痛综合征的患

表2 推荐意见汇总情况

临床问题	具体描述
临床问题1: RA前状态的高危人群有哪些?	RA患者的FDR为RA前状态的高危人群,建议进行定期筛查(2B) UA患者和无症状但RF和(或)抗CCP抗体阳性者为RA前状态的高危人群,建议进行定期筛查(2B)
临床问题2: RA前状态患者的危险生活方式有哪些?	建议超重或肥胖患者,将BMI保持在正常范围内(2C) 建议不饮酒或少饮酒(药酒除外)(2C) 推荐吸烟者尽早戒烟(1C) 建议尽量避免寒冷潮湿环境或在相应的环境中做好保护措施(2D)
临床问题3: RA前状态的特异性分子标志物有哪些?	推荐RA前状态患者联合检测抗CCP抗体、AKA、RF和APF,评估转化为RA的风险(1C)
临床问题4: RA前状态的影像学检查有哪些?	血清学检查、症状和体征提示的疑似患者,可考虑选用MRI扫描进行辅助诊断(2C) 对于UA患者,MRI对其转化为RA有预测价值(2C) 推荐选用超声检查,以发现早期滑膜炎(1B)
临床问题5: RA前状态患者如何进行诊断?	推荐对疑似RA前状态的患者进行诊断(1B)
临床问题6: RA前状态如何进行预防治疗?	建议使用白芍总苷以改善RA前状态的临床症状,防止其转化为RA(2C) 建议在遵循医嘱的情况下适当运动(2B)
临床问题7: RA前状态患者接受健康教育的有效预防策略育的意愿如何?	推荐对RA前状态患者进行健康教育以实现有效预防策略(1C)

注: FDR. 一级亲属; 抗CCP抗体. 抗瓜氨酸抗体; BMI. 身体质量指数; AKA. 抗角蛋白抗体; RF. 类风湿因子; APF. 抗核周因子; UA. 未分化关节炎; MRI. 核磁共振成像。其中括号中的数字代表推荐强度,即,“1”为强推荐,“2”为弱推荐;字母代表证据等级,即,“B”为中等质量,“C”为低质量,“D”为极低质量。

病率较高(41%)。2017年,1项横断面研究^[33](289例)显示,FDR中miRNA表达有系统性改变。2013年,1项横断面研究^[34](158例)显示,FDR的抗环瓜氨酸抗体(ACPA)阳性率高于正常对照组(48% vs. 10%)。2009年,1项队列研究^[35](1 058例)显示,55%的FDR具有≥1个相同的共享抗原决定簇,20%的FDR具有≥1个相同的PTPN22多态性,16%的FDR的RF或抗CCP抗体阳性,说明了遗传危险因素和RA相关自身抗体的相关性。

2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟联合制定的RA分类标准^[36]中评分<6分的UA患者将来有可能转化为RA;需定期筛查。

2.2 临床问题2的推荐依据 肥胖、大量饮酒和吸烟均为RA的危险因素。2017年,1项巢式病例对照研究^[37](1 033例)显示,≥2种ACPA亚型阳性、BMI≥25 kg/m²的女性转化为RA

的中位时间最短(45个月,四分位距[17.5, 72.5]), <2种ACPA亚型阳性、BMI<25 kg/m²的女性转化为RA的中位时间最长(125个月,四分位距[72.0, 161.0]),提示BMI升高或肥胖可增加RA风险。2010年,1项队列研究^[38](174例)显示,RA前状态患者饮酒量与包括白细胞介素-6和可溶性肿瘤坏死因子受体II在内的炎症标志物之间存在关联。2015年,1项巢式病例对照研究^[39](412例)显示,既往吸烟史与α羟醇化酶抗体(OR=4.06, 95%CI[1.02, 16.20])和纤维蛋白原肽抗体(OR=4.24, 95%CI[1.20, 14.96])水平升高和后期发展为RA(OR=2.48, 95%CI[1.27, 4.84])有关。

2021年,1项回顾性研究^[40](241例)显示,工作环境潮湿人群RA患病率较正常环境人群高(73.5% vs. 29.0%, P<0.01)。有动物研究^[41](n=20)显示,寒冷刺激使小鼠后爪组织体积显著增加(P<0.05);趾间关节、跖趾关节、踝关节HE染色显示寒冷刺激后,小鼠关节组织水肿,轻度炎症浸润、滑膜增生。上述两项研究虽提示RA发病与寒冷潮湿相关,但证据质量极低,暂无高质量前瞻性研究证实其因果关系,但经综合考虑,建议尽量避免寒冷潮湿环境或在相应的环境中做好保护措施。建议RA前状态患者对这些危险因素进行控制,以降低RA的发病风险。

2.3 临床问题3的推荐依据 目前RA前状态诊断特异度较高的分子标志物有抗CCP抗体、AKA、RF、APF。

2013年,1项回顾性队列研究^[42](218例)显示,抗CCP抗体的曲线下面积高于IgM-RF(0.68 vs. 0.60),两种抗体联合检测的效果显著高于单个抗体(P<0.001)。2012年,1项队列研究^[43](106例)显示,抗CCP抗体、AKA、RA33、抗CCP+AKA、抗CCP+RA33、AKA联合RA33、抗CCP联合AKA和RA33预测UA向RA转化的敏感度分别为74.3%、37.1%、31.4%、5.7%、8.6%、5.7%、2.9%;特异度分别为90.6%、93.3%、92.3%、100.0%、100.0%、100.0%、100.0%;3种抗体联合检测对UA向RA转化有良好的预测价值。

2012年,1项队列研究^[44](80例)显示,RF、AKA、抗CCP抗体、APF 4种抗体均阳性的UA患者转化为RA的阳性率为99%。通过联合检测4种自身抗体,可提高RA的早期检出率;自身抗体水平越高,UA越容易发展为RA。2010年,1项队列研究^[45](376例)显示,对于UA转化为RA,单独检测IgM-RF的敏感度为28%,特异度为95%,单独检测抗CCP抗体敏感度为30%,特异度95%,联合检测抗CCP抗体和IgM-RF均阳性的敏感度为37%,特异度为92%。联合检测抗CCP抗体和IgM-RF对UA向RA转化有良好的预测价值。通过检测抗CCP抗体、AKA、RF和APF等抗体,可以评估RA前状态转化为RA的风险,有利于对RA的预防。

2.4 临床问题4的推荐依据 目前对于RA前状态预测的影像学方法主要为MRI扫描和超声检查。

2017年,1项巢式病例对照研究^[46](210例)显示,MRI联合血清学指标预测UA患者转化为RA的准确率高达97.4%,远高于单一指标。另有1项巢式病例对照研究^[47](67例)显示,MRI检查UA患者的最大强化斜率曲线下面积为0.977、最佳诊断分界点29.84、敏感度94.3%、特异度93.7%。2010年,1项队列研究^[48](17例)显示,全身关节的MRI表现与关节肿胀、压痛一致(P<0.0001),早期RA全身关节的MRI检查在图像质量方面可行,并与临床检查结果一致,MRI对滑膜炎阳性关节的显示可能比临床检查更敏感。

2018年,1篇关于超声诊断RA滑膜炎准确性的Meta分析^[49](442例)显示,超声对腕关节、掌指关节、近端指间关节和膝关节的敏感性和特异性的总估计值分别为0.73(95%CI[0.51, 0.87])/0.78(95%CI[0.46, 0.94])、0.64(95%CI[0.43, 0.81])/0.93(95%CI[0.88, 0.97])、0.71(95%CI[0.33, 0.93])/0.94(95%CI[0.89, 0.97])和0.91(95%CI[0.56, 0.99])/0.60(95%CI[0.20, 0.90]),是检测手腕和手指关节滑膜炎有效和可重复的技术,可用于RA早期滑膜炎的筛查。

2.5 临床问题5的推荐依据 抗CCP抗体在预测RA前状态进展为RA的过程中至关重要。2010年,1项前瞻性队列研究^[50](147例)显示,有非特异性肌肉骨骼(non-specific musculoskeletal, MSK)症状且抗CCP抗体阳性患者(100例),经过19.8个月(中位数)随访后,86%(43/50)患者满足2010年ACR/EULAR对RA的诊断标准。2018年,1篇系统评价^[51]显示,抗CCP抗体与RF双阳性对RA前状态进展为RA的预测特异性为97.6%~100.0%,敏感性为21.5%~35.5%,AUC 0.608~0.665,阳性似然比14.6~44.3,阴性似然比0.7~0.8,OR=36,95%CI[10, 129]。因此将抗CCP抗体检测列入RA前状态的诊断过程。

诊断步骤(图1):RA前状态疑似者先通过表3^[52]进行诊断。表3是2017年EULAR对疑似进展为RA的关节痛的诊断标准,符合该标准项目数≥5条时特异度为100%,即若诊断对象符合项目数≥5条则可诊断为RA前状态;若符合表3项目数<5条,

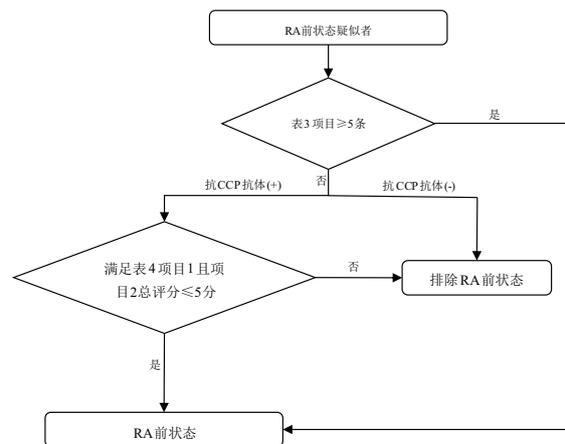


图1 RA前状态疑似者诊断流程

且抗CCP抗体阳性者使用表4^[56]进行诊断。表4是修订后的2010年ACR/EULAR的RA诊断标准。当诊断对象既满足表4中的项目1,又满足项目2总评分≤5分时,则可诊断为RA前状态。否则,诊断对象排除RA前状态。

表3 2017年EULAR可能发展为RA的疑似关节痛标准

项目	评定结果
①1年以内有关节症状发作	□否 □是
②关节症状位于掌指关节	□否 □是
③晨僵持续时间≥60 min	□否 □是
④清晨的症状更严重	□否 □是
⑤第一级亲属患有RA	□否 □是
⑥握拳困难	□否 □是
⑦掌指关节压痛	□否 □是

注:满足以上判定标准7条中的5条以上者即可诊断为RA前状态。

2.6 临床问题6的推荐依据 2010年,1项自身前后对照研究^[53](39例)显示,白芍总苷治疗UA患者1年后疗效明显,不良反应小。2019年,1项前瞻性队列研究^[54](113 366例)显示,增加体育活动的累积平均总小时数可降低罹患RA风险(每周锻炼时间>7 h, HR=0.67, 95%CI[0.47, 0.98]; 2015年,1项前瞻性队列研究^[55](30 112例)显示,与每天骑自行车/步行<20 min、或每周锻炼时间<1 h的女性比较,每天骑自行车/步行40~60 min、每周锻炼时间2~3 h的妇女RA患病率显著下降(RR=0.65, 95%CI[0.43, 0.96])。

2.7 临床问题7的推荐依据 RA前状态患者对RA的认知不足,需要进行健康教育。2篇关于RA前状态患者意愿调查及教育的研究均显示,RA前状态患者愿意接受健康教育。2020年,1项横断面研究^[56](34例)显示,RA标志物阳性、无任何炎症性关节疾病个体希望有更好的预防策略,并愿意采取预防措施。2010年,1项RCT研究^[57](238例)显示,基于网站(<http://www.yourdiseaserisk.wustl.edu>)的RA前状态风险教育工具较讲座效果更好(OR=4.7, 95%CI[1.5, 14.4])。对此,可加强对RA前状态患者的教育,普及RA相关知识,做到“早发现、早预防、早治疗”。

小结

本共识通过德尔菲法形成RA前状态的筛查、诊断、治疗和教育的14条推荐意见,有望为RA前状态的高效防治提供参考。

工作组名单

指导委员会:温成平(浙江中医药大学)、陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究所,中国医学科学院循证评价与指南研究室)。

专家评审组(按姓氏拼音排序):曹炜(中国中医科学院广安门医院风湿免疫科)、郑慧(苏州大学生物医学研究所)。

表4 2010年ACR/EULAR的RA诊断标准修订版

项目	评定结果
1. 有≥1个关节炎(关节疼痛伴肿胀)且不能用其他疾病解释	□否 □是
2. 2010年ACR/EULAR标准总评分≤5分	□否 □是
2010年ACR/EULAR分类标准项目	评分值
关节受累情况	
①1个中大关节	0
②2~10个中大关节	1
③1~3个小关节	2
④4~10小关节	3
⑤>10个关节(至少1个为小关节)	5
血清学指标	
⑥RF阴性	0
⑦RF或抗CCP抗体低滴度阳性	2
⑧RF或抗CCP抗体高滴度阳性	3
滑膜炎持续时间	
⑨滑膜炎持续时间<6周	0
⑩滑膜炎持续时间≥6周	1
急性时相反应物	
⑪CRP或ESR均正常	0
⑫CRP或ESR增高	1

注:此表针对RA前状态的特殊性,修改了2010年ACR/EULAR的RA诊断标准,修改了项目⑥和具体的评分标准;关节受累/侵蚀是指检查时关节肿胀或压痛,可由滑膜炎的影像学证据证实。远端指间关节、第一掌掌关节和第一跖趾关节不在评估范围之内。关节分布的类别根据所涉及的关节位置和数量进行分类,并根据关节参与的模式放置到可能的最高类别。“大关节”是指肩关节、肘关节、髋关节、膝关节和踝关节;“小关节”是指掌指关节、近端指间关节、第二至第五跖趾关节、拇指指间关节和腕关节;在这一类别中,至少有一个涉及的关节必须是小关节;其他关节可以包括大关节和附加小关节的任意组合,以及其他地方没有特别列出的其他关节(如颞下颌关节、肩锁关节、胸锁关节等)。“阴性”是指实验室和化验的IU值≤正常上限(upper limit of normal, ULN);“低滴度阳性”是指高于ULN但≤3倍ULN;“高滴度阳性”是指>3倍ULN。如果RF信息仅为阳性或阴性,则阳性结果应被评为RF低阳性。ESR和CRP正常或异常由当地实验室标准确定。症状持续时间是患者自我报告在评估时临床涉及的关节滑膜炎(如疼痛、肿胀、压痛)体征或症状的持续时间,与治疗状态无关。CRP. C反应蛋白;ESR. 红细胞沉降率。

秘书组(按贡献排序):谢志军(浙江中医药大学)、黄琳(浙江中医药大学)、李宣霖(浙江中医药大学)、王俏(浙江中医药大学)、王晓辉(兰州大学公共卫生学院)、宋旭萍(兰州大学公共卫生学院)。

共识专家组(按姓氏拼音排序):高明利(辽宁中医药大学附属医院风湿免疫科)、李兆福(云南中医药大学)、刘春莹(陕西中医药大学附属医院肾病科)、刘维(天津中医药大学第

一附属医院风湿免疫科)、马武开(贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科)、庞学丰(广西中医药大学附属瑞康医院风湿免疫科)、彭江云(云南省中医医院风湿科)、曲环汝(上海中医药大学附属龙华医院风湿科)、荣晓凤(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科)、苏励(上海中医药大学附属龙华医院风湿科)、唐今扬(中国中医科学院西苑医院风湿病科)、陶庆文(中日友好医院中医风湿病科)、涂胜豪(华中科技大学同济医学院附属同济医院中医风湿科)、王成武[长春中医药大学附属医院(吉林省中医院)风湿科]、王海隆(北京中医药大学东直门医院风湿病科)、吴国琳(浙江大学医学院附属第一医院中医科)、吴宽裕(福建省第二人民医院风湿内分泌科)、徐卫东(江西中医药大学附属医院风湿病)、许凤全(中国中医科学院广安门医院风湿病科)、薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科)、叶志中(深圳市福田区风湿病专科医院)、于慧敏(哈尔滨医科大学附属第二医院中医科)、照日格图(新疆维吾尔自治区中医医院风湿科)、朱跃兰(北京中医药大学东方医院风湿病科)。

证据评价组(按贡献排序): 荀杨芹(兰州大学基础医学院循证医学中心)、杨楠(兰州大学基础医学院循证医学中心)、王平(兰州大学基础医学院循证医学中心)、刘云兰(兰州大学公共卫生学院)、任梦娟(兰州大学公共卫生学院)、胡月(兰州大学公共卫生学院)、郭强强(兰州大学公共卫生学院)、兰慧(兰州大学公共卫生学院)、张娟娟(兰州大学公共卫生学院)、吴守媛(兰州大学公共卫生学院)、孙雅佳(兰州大学公共卫生学院)、张先卓(兰州大学第一临床医学院)、李海昌(浙江中医药大学)、唐宇俊(浙江中医药大学)。

利益冲突: 工作组内成员声明均无经济和学术利益冲突。

参 考 文 献

- DEANE K D,HOLERS V M.Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction,and prevention:An emerging paradigm shift.Arthritis Rheumatol,2021,73(2):181-193
- MCINNES I B,SCHETT G.Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis.Lancet,2017,389(10086):2328-2337
- Burmester G R,Pope J E.Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis.Lancet,2017,389(10086):2338-2348
- JIN S,LI M,FANG Y,et al.Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II .prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Res Ther,2017, 19(1):251
- DOUGADOS M,SOUBRIER M,ANTUNEZ A,et al.Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring:Results of an international,cross-sectional study (COMORA).Ann Rheum Dis,2014,73(1):62-68
- HITCHON C A,BOIRE G,HARAOUI B,et al.Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes:Results from the Canadian Early Arthritis Cohort. Rheumatology,2016,55(10):1751-1762
- KITAS G D,GABRIEL S E.Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis:State of the art and future perspectives.Ann Rheum Dis, 2011,7:8-14
- SMITTEN A L,SIMON T A,HOCHBERG M C,et al.A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Res Ther,2008,10(2):R45
- ANG D C,CHOI H,KROENKE K,et al.Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis.J Rheumatol,2005,32(6):1013-1019
- DICKENS C,MCGOWAN L,CLARK-CARTER D,et al.Depression in rheumatoid arthritis:A systematic review of the literature with meta-analysis.Psychosom Med,2002,64(1):52-60
- 周云杉,王秀茹,安媛,等.全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查.中华风湿病学杂志,2013,17(8):526-532
- HU H,LUAN L,YANG K,et al.Burden of rheumatoid arthritis from a societal perspective:A prevalence-based study on cost of illness for patients with rheumatoid arthritis in China.Int J Rheum Dis,2018,21(8):1572-1580
- 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价.中国循证医学杂志,2013,13(3): 300-307
- GERLAG D M,RAZA K,VAN BAARSEN L G M,et al.EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis:Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis.Ann Rheum Dis,2012,71(5):638-641
- 王瑞,孙巍巍,艾娇,等.临床前期类风湿关节炎的特点及治疗策略.中华临床医师杂志(电子版),2018,12(8):472-476
- 苏茵,朱华群.重视临床前期类风湿关节炎.北京大学学报(医学版),2016,48(6):929-932
- HAVILLE S,DEANE K D.Pre-RA:Can early diagnosis lead to prevention?.Best Pract Res Clin Rheumatol,2022,36(1):101737
- FERUCCI E D,TEMPLIN D W,LANIER A P.Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives:A review of the literature. Semin Arthritis Rheum,2005,34(4):662-667
- DEANE K D,DEMORUELLE M K,KELMENSEN L B,et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis.Best Pract Res Clin Rheumatol,2017,31(1):3-18
- ZACCARDELLI A,FRIEDLANDER H M,FORD J A,et al. Potential of lifestyle changes for reducing the risk of developing rheumatoid arthritis:Is an ounce of prevention worth a pound of cure?.Clin Ther,2019,41(7):1323-1345

- [21] GREENBLATT H K, KIM H A, BETTNER L F, et al. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 289–296
- [22] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014
- [23] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版). *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697–703
- [24] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839–E842
- [25] CHEN Y, YANG K, MARUSIC A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128–132
- [26] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1. introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383–394
- [27] 陈耀龙, 姚亮, NORRIS S, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401–1404
- [28] 姚亮, 陈耀龙, 杜亮, 等. GRADE在诊断准确性试验系统评价中应用的实例解析. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(11): 1407–1412
- [29] 陈耀龙, 姚亮, 杜亮, 等. GRADE在诊断准确性试验系统评价中应用的原理、方法、挑战及发展趋势. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(11): 1402–1406
- [30] 杨楠, 肖淑君, 周奇, 等. GRADE在网状Meta分析中应用的基本原理和方法介绍. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(5): 598–603
- [31] VERNOOIJ R W, ALONSO-COELLO P, BROUWERS M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: Checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp). *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207
- [32] PÉREZ-BARBOSA L, GARZA-ELIZONDO M A, VEGA-MORALES D, et al. High frequency of rheumatic regional pain syndromes in first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3303–3307
- [33] ANAPARTI V, SMOLIK I, MENG X, et al. Whole blood microRNA expression pattern differentiates patients with rheumatoid arthritis, their seropositive first-degree relatives, and healthy unrelated control subjects. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 249
- [34] BARRA L, SCINOCCA M, SAUNDERS S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(6): 1439–1447
- [35] KOLFENBACH J R, DEANE K D, DERBER L A, et al. A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(12): 1735–1742
- [36] 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. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569–2581
- [37] TEDESCHI S K, CUI J, ARKEMA E V, et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid arthritis risk and shorten time to diagnosis: A nested case-control study of women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(6): 692–698
- [38] LU B, SOLOMON D H, COSTENBADER K H, et al. Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3554–3559
- [39] FISHER B A, CARTWRIGHT A J, QUIRKE A M, et al. Smoking, porphyromonas gingivalis and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2015, 16: 331
- [40] 马云飞. 类风湿关节炎发病危险因素及中医药性证素的相关性研究. 天津: 天津中医药大学, 2021
- [41] 李靖, 董宇飞, 李斌, 等. 寒冷刺激引起关节损伤实验研究. *中西医结合研究*, 2020, 12(5): 308–312
- [42] CHEN D, LI H, LIANG L, et al. Clinical features and independent predictors in the further development of rheumatoid arthritis in undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int*, 2013, 33(11): 2827–2832
- [43] 马雅, 史丽璞, 韩丹, 等. 三种自身抗体检测对未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值. *中国医药指南*, 2012, 10(11): 117–118
- [44] 丁庆. 自身抗体阳性的未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值分析. *中外医疗*, 2012, 31(1): 178
- [45] MJAAVATTEN M D, VAN DER HEIJDE D, UHLIG T, et al. The likelihood of persistent arthritis increases with the level of anti-citrullinated peptide antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor: A longitudinal study of 376 patients with very early undifferentiated arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R76
- [46] 白毓, 何建平. 动态增强磁共振成像在判断未分化关节炎转化为类风湿关节炎的应用价值. *山西医药杂志*, 2017, 46(7): 768–770
- [47] 李会侠, 屈瑾, 展影, 等. 动态增强MRI与实验室指标对预测手未分化性关节炎向类风湿关节炎转归中的价值. *中华放射学杂志*, 2017, 51(7): 535–537
- [48] KAMISHIMA T, FUJIEDA Y, ATSUMI T, et al. Contrast-enhanced whole-body joint MRI in patients with unclassified arthritis who develop early rheumatoid arthritis within 2 years: Feasibility study and correlation with MRI findings of the hands. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(4): W287–W292
- [49] TAKASE-MINEGISHI K, HORITA N, KOBAYASHI K, et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid

- arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 2018, 57(1):49-58
- [50] BOS W H, WOLBINK G J, BOERS M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3):490-494
- [51] VERHEUL M K, BOHRINGER S, VAN DELFT M, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: Implications for very early identification of at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11):1721-1731
- [52] VAN STEENBERGEN H W, ALETAHA D, BEAART-VAN D V L, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3):491-496
- [53] 刘磊, 孙策, 张二中等. 白芍总苷治疗未分化性关节炎的前瞻性研究. *航空航天医药*, 2010, 21(5):639-640
- [54] LIU X, TEDESCHI S K, LU B, et al. Long-term physical activity and subsequent risk for rheumatoid arthritis among women: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9):1460-1471
- [55] DI GIUSEPPE D, BOTTAI M, ASKLING J, et al. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: A population-based prospective study. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):40
- [56] MOSOR E, STOFFER-MARX M, STEINER G, et al. I would never take preventive medication! Perspectives and information needs of people who underwent predictive tests for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(3):360-368
- [57] MARSHALL A A, ZACCARDELLI A, YU Z, et al. Effect of communicating personalized rheumatoid arthritis risk on concern for developing RA: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*, 2019, 102(5):976-983
- (收稿日期: 2022年9月29日)

《中华中医药杂志》述评栏目征稿通知

《中华中医药杂志》(原名《中国医药学报》)一直秉承“把握前沿,探索未知,引领学术,促进发展”的宗旨,现已被中文核心期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库、日本科学技术社数据库、美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、世界卫生组织(WHO)西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

本刊开设的“述评”栏目充分发挥学术期刊的导向功能,作者可以畅谈中医药领域内各学科所取得的成就,指出目前存在的不足,寻找并指出解决问题的路径,为中医药学术的发展指明方向。为进一步办好“述评”栏目,特向中医药各专业领域学者征集“综合性述评”“专业性述评”稿件。请从宏观角度对各自研究领域、研究方向、研究问题中的热点、难点、疑点的前沿问题,进行全面论述和评价,包括目前的现状、取得的成就、存在的问题,并对发展的趋势、解决的思路和实施的途径等方面进行分析与评论。内容可涉及中医药(含中医、中药、针灸、中西医结合等)学科的各个研究方向,以期对读者有所裨益,对中医药事业有所推动。文章要求文献充分、数据可靠,重点突出、分析深刻,采用述评结合、以评为主的方式,稿件一般不超过5000字。请通过《中华中医药杂志》官方网站进行注册并投稿。

《中华中医药杂志》社编辑部

2024年2月1日