

2018 中国类风湿关节炎诊疗指南

中华医学会风湿病学分会

2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis *Chinese Rheumatology Association*

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Email: zengxfpumc@163.com

【Summary】 To develop a new evidence-based diagnosis, treatment guideline for rheumatoid arthritis (RA) in China. A multidisciplinary guideline development group was established. The grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) system was used to rate the quality of evidence and the strength of recommendations. Recommendations were derived from evidence body, the balance of benefits and harms and patient's values and preferences. The guideline development group developed 10 recommendations for the diagnosis and treatment of RA. The guideline covered the classification criteria, disease activity monitoring and assessing, antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticoids with treat-to-target approach of RA. This rheumatoid arthritis guideline was intended to serve as a tool for clinicians and patients for best decisions-making in China.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Diagnosis; Therapy; Guideline

Fund program: National Major Research Program of China (2017YFC0907605)

类风湿关节炎(RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫病,可发生于任何年龄^[1-2]。RA的发病机制目前尚不明确,基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[3-4],可并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤及抑郁症等^[4-10]。流行病学调查显示,RA的全球发病率为0.5%~1%^[1],中国大陆地区发病率为0.42%,总患病人群约500万^[11],男女患病比率约为1:4^[12-13]。我国RA患者在病程1~5年、5~10年、10~15年及≥15年的致残率分别为18.6%、43.5%、48.1%、61.3%,随着病程的延长,残疾及功能受限发生率升高^[13]。RA不仅造成患者身体机能、生活质量和社会参与度下降,也给患者家庭和社会带来巨大的经济负担^[11,14-15]。

近年来,美国风湿病学会(ACR)、欧洲抗风湿病联盟(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分别制订或修订了各自的RA诊疗指南^[16-18],中华医学会风湿病学分会也于2010年发布了RA诊疗指南^[19]。然而,上述指南对指导目前我国RA诊疗实践仍存诸多挑战。一方面,国际RA指南的质量良莠不齐,推荐意见间常存在不一致性^[20];另一方面,国际RA指南极少纳入有关中国人群的流行病学与临床研究证据。此外,国外风湿科医师关注的临床诊疗问题和用药习惯与我国风湿科医师亦有所不同^[13,20-21]。再者,我国医院的风湿科人才培

养、专科设置和患者就医情况与国外也存在明显差异。调查显示,我国仍有60%的医院未设置独立的风湿病专科,现有的7200余名风湿科医师中超过80%在三级医院工作^[22],基层患者在就医时无法获得风湿科医师的专业诊治。调查显示,RA患者中首次就诊选择风湿科的仅为23%^[23]。因此,制订和实施符合我国国情的RA临床指南,对提高RA诊疗相关医师(风湿科、骨科、内科等),特别是县级与基层医疗机构医师正确诊断和治疗RA的能力,加强患者教育,提高我国RA诊疗水平将起到至关重要的作用。鉴于此,中华医学会风湿病学分会按照循证临床实践指南制订的方法和步骤,基于当前的最佳证据,结合临床医师的经验,考虑我国患者的偏好与价值观,平衡干预措施的利与弊,制订了“2018中国类风湿关节炎诊疗指南”。

推荐意见1:RA的早期诊断对治疗和预后影响重大,临床医师需结合患者的临床表现、实验室和影像学检查做出诊断(1A)。建议临床医师使用1987年ACR发布的RA分类标准与2010年ACR/EULAR发布的RA分类标准做出诊断(2B)

调查显示,我国RA患者从出现典型的多关节肿痛及晨僵等症状至确诊为RA的中位时间长达6个月,25%的RA患者经1年以上才能确诊^[23]。诊断时机将直接影响患者的治疗效果与预后。早期诊断需根据患者的临床表现,结合实验室和影像学检查结果。目前国际上有两种分类标准来帮助诊断RA,1987年ACR的分类标准,其敏感度为39.1%,特异度为92.4%^[24-25];2010年ACR/EULAR发布的分类标准,其敏感度为72.3%,特异度为83.2%^[25-26]。1987年和2010年的分类标准在敏感度和特异度方面各有优势,临床医师可同时参考,结合我国患者的具体情况,对RA做出准确诊断^[25]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2017YFC0907605)

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科,100730, Email: zengxfpumc@163.com

表 1 影像技术在 RA 诊断和随诊中的价值

技术	适用情况	优势 ^[27]	劣势 ^[27]
常规放射学检查	常规放射学检查是评估 RA 关节结构损害最常用的影像学工具 ^[27] 。双手、腕关节以及其他受累关节的 X 线片对 RA 的诊断有重要意义。早期 X 线表现为关节周围软组织肿胀及关节附近骨质疏松;随着疾病进展可出现关节面破坏、关节间隙狭窄、关节融合或脱位等 ^[19] 。通常使用手、足 X 线片对关节损伤进行定期评估。但病程小于半年的 RA 患者常规 X 线片可能是正常的 ^[28]	(1)成本低; (2)易获取	(1)三维病变的二维表现; (2)暴露于电离辐射; (3)对检测早期骨损害的敏感度低
超声	超声检测关节结构性损害的敏感度高于常规放射学检查 ^[27] 。多普勒超声可用于确认滑膜炎的存在,监测疾病活动和进展,评估炎症情况 ^[28-29] 。超声能清晰显示关节滑膜、滑囊、关节腔积液、关节软骨厚度及形态等;彩色多普勒血流显像(CDFI)和彩色多普勒能量图(CDE)能直接检测关节组织内的血流分布,反映滑膜炎炎症情况,且具有较高的敏感度;临床缓解后超声发现的亚临床滑膜炎,是 RA 复发和后续影像学进展的独立预测因素之一。超声检查还可以动态判断关节积液量及与体表的距离,用以指导关节穿刺及治疗 ^[19]	(1)成本居中; (2)无电离辐射; (3)允许对多个关节进行评估; (4)为诊断和治疗提供指导; (5)检测早期骨与软骨结构的损伤; (6)应用能量多普勒可检测炎症活动	(1)依赖操作者的技能; (2)对深度关节变化的检测敏感度低(臀部、肩关节、髌关节)
CT	CT 检测骨侵蚀的能力较其他技术准确,对大关节病变及肺部疾病的检测有一定的价值,但 CT 无法检测活动性炎症如滑膜炎、腱鞘炎等 ^[30] ,故当 RA 累及大关节或 RA 患者合并肺部病变时可使用 CT 观察疾病情况;检测 RA 骨侵蚀情况也可使用 CT	(1)骨侵蚀病变的检测; (2)合并肺部病变的检测; (3)大关节病变的检测	(1)电离辐射量大; (2)无法检测炎症活动; (3)成本较高
MRI	MRI 是检测早期 RA 病变最敏感的工具 ^[27] 。MRI 在显示关节病变方面优于 X 线,可早期发现滑膜增厚、骨髓水肿和轻微关节面侵蚀,对 RA 的早期诊断有意义 ^[19] 。MRI 比常规放射学检查能更早的检测到滑膜炎、关节间隙狭窄、骨侵蚀等变化 ^[31] 。MRI 和超声可以检测出炎症,且对早期炎症的检测优于临床体检,是鉴别亚临床炎症的依据,可用来预测未分化关节炎是否会进展为 RA,还可在临床缓解时预测未来的关节损害,用来评估持续性炎症;MRI 骨髓水肿是早期 RA 影像学进展的强有力的独立预测因素之一,可作为预后判断的指标之一。 ^[28,32]	(1)剪感度高; (2)无电离辐射; (3)可用于骨髓水肿、早期骨及软骨结构损害的检测	(1)成本高; (2)设备的可及性有限; (3)检查持续时间长; (4)每次检查仅限于 1 个部位(膝、手)

注:RA 为类风湿关节炎;MRI 为磁共振成像

推荐意见 2: 建议临床医师根据 RA 患者的症状和体征,在条件允许的情况下,恰当选用 X 线、超声、CT 和磁共振成像(MRI)等影像技术(2B)

影像学检查是协助临床医师诊断 RA 的有效手段。各种影像技术对 RA 的诊断和疾病监测价值及优劣见表 1^[19,27-32]。EULAR 于 2013 年发布了针对 RA 选择影像学检查的循证推荐意见,对临床医师正确做出恰当选择有重要的指导作用^[28]。应注意,我国 RA 患者的就医环境与国外差别较大,不同地区影像设备和技术存在差异,临床医师应根据实际情况,恰当选用影像诊断技术以协助确诊。

推荐意见 3: RA 的治疗原则为早期、规范治疗,定期监测与随访(1A)。RA 的治疗目标是达到疾病缓解或低疾病活动度,即达标治疗,最终目的为控制病情、减少致残率,改善患者的生活质量(1B)

RA 关节病变是由炎性细胞浸润及其释放的炎性介质所致^[1]。尽早抑制细胞因子的产生及其作用,能有效阻止或减缓关节滑膜及软骨的病变^[1]。故 RA 一经确诊,应及时给予规范治疗。研究显示,不规律使用改善病情抗风湿药(DMARDs)是 RA 患者关节功能受限的独立危险因素之一^[12]。

尽管 RA 无法根治,但通过达标治疗(treat-to-target)可有效缓解症状和控制病情^[33]。达标治疗指治疗达到临床缓解,即 28 个关节疾病活动度(DAS28)≤2.6,或临床疾病活动指数(CDAI)≤2.8,或简化疾病活动指数(SDAI)≤3.3。在无法达到以上标准时,可以以低疾病活动度作为治疗目标,即 DAS28≤3.2 或 CDAI≤10 或 SDAI≤11。但应注意,基于评估工具进行疾病活动度的评价也存在一定局限性,有研究显示^[34],关节肿胀的 RA 患者即使 DAS28≤2.6,仍会发生进一

步的关节损害。2011 年, ACR 和 EULAR 推出下述缓解标准: 压痛关节数、肿胀关节数、C 反应蛋白(CRP)水平及患者对疾病的整体评价均 $\leq 1^{[35]}$, 由于其特异度较高, 便于评价和记忆, 因此已逐渐在临床实践中采用, 但其达标率较低^[36], 故临床医师可根据实际情况选择恰当的评估标准。

推荐意见 4: 对 RA 治疗未达标者, 建议每 1~3 个月对其疾病活动度监测 1 次(2B); 对初始治疗和中/高疾病活动者, 监测频率为每月 1 次(2B); 对治疗已达标者, 建议其监测频率为每 3~6 个月 1 次(2B)

对初始治疗的 RA 患者, 考虑到 DMARDs 起效时间长及不良反应的发生情况, 建议每个月监测 1 次; 对确有困难的患者, 每 3 个月监测 1 次。随机对照试验显示, 每个月监测 1 次并调整用药, 相对于每 3 个月进行 1 次监测, 可进一步降低疾病活动度, 延缓放射学进展, 提高机体功能和生活质量^[37]。随机对照试验显示, 中/高疾病活动度患者 3 个月内即可出现明显的关节损害进展, 建议监测频率为每月 1 次^[38]。对治疗已达标者, 其监测频率可调整为每 3~6 个月 1 次^[29,39-40]。

系统评价对现有的 63 项 RA 疾病活动度监测与评估工具进行了全面分析, 其中对 DAS28、SDAI、CDAI 三种工具的信度、效度和响应度进行了测量, 结果显示 DAS28 在此三个方面均表现较好^[33]。实验室指标, CRP 相比红细胞沉降率(ESR)的优势在于对炎症具有更高的敏感度, 不易受年龄、性别和类风湿因子(RF)等因素的影响^[41]。SDAI、CDAI 无需复杂的步骤, 公式也更便于记忆。

推荐意见 5: RA 治疗方案的选择应综合考虑关节疼痛、肿胀数量, ESR、CRP、RF 及抗环瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)的数值等实验室指标(1B)。同时要考虑关节外受累情况; 此外还应注意监测 RA 的常见合并症, 如心血管疾病、骨质疏松、恶性肿瘤等(1B)

预后不良因素的评估在 RA 治疗中具有重要意义, 能为临床医师调整治疗方案和选择相应药物提供参考。多项预测模型显示, 关节疼痛、肿胀数量, 以及升高的 ESR、CRP、RF 和 ACPA 等实验室指标均为关节损害进展的预测因素^[42-45]。预后不良因素可协助医师确定最佳治疗方案。

我国一项风湿病注册登记研究显示, RA 患者的常见合并症及患病风险依次为心血管疾病(2.2%)、脆性骨折(1.7%)及恶性肿瘤(0.6%), 高龄和长病程与其呈正相关^[13]。合并此类疾病会影响 RA 患者的预后, 增加病死率^[46-47]。此外, RA 患者也会出现关节外的其他组织和器官受累, 研究显示 RA 患者关节外受累的发生率为 17.8%~47.5%, 受累组织和器官包括皮肤、肺、心脏、神经系统、眼、血液和肾脏等, 这类 RA 患者并发症的发生会更多, 病死率会更高^[48-49]。因此, 临床医师应全面了解患者的病情, 合理制订或调整用药方案。

推荐意见 6: RA 患者一经确诊, 应尽早开始传统合成 DMARDs 治疗。推荐首选甲氨蝶呤单用(1A)。存在甲氨蝶呤禁忌时, 考虑单用来氟米特或柳氮磺吡啶(1B)

传统合成 DMARDs 是 RA 治疗的基石, 亦是国内外指南共同认可的一线药物^[16-19]。队列研究显示, RA 患者诊断第 1 年内传统合成 DMARDs 药物的累积使用量越大, 关节置换时间越迟; 早使用 1 个月, 外科手术的风险相应降低 2%~3%^[50]。甲氨蝶呤是 RA 治疗的锚定药^[51]。一般情况下, 2/3 的 RA 患者单用甲氨蝶呤, 或与其他传统合成 DMARDs 联用, 即可达到治疗目标^[21,51]。安全性方面, 基于我国人群的研究显示, 小剂量甲氨蝶呤(≤ 10 mg/周)的不良反较轻、长期耐受性较好^[52]。此外系统评价显示, 甲氨蝶呤治疗期间补充叶酸(剂量可考虑每周 5 mg)可减少胃肠道副作用、肝功能损害等不良反应^[53]。

欧美 15 个国家的调查显示, 甲氨蝶呤平均使用率达到 83%, 远高于其他药物^[21], 但我国甲氨蝶呤的使用率仅为 55.9%^[13]。鉴于我国医疗卫生经济现状, 甲氨蝶呤在我国 RA 治疗领域的核心地位和作用应得到进一步巩固和加强。研究显示, 对有甲氨蝶呤禁忌者, 来氟米特和柳氮磺吡啶单用的疗效和安全性与甲氨蝶呤相当^[54-57]。国际上来氟米特的使用率位于甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、羟氯喹之后, 为 21%^[21]; 但在我国的使用率仅次于甲氨蝶呤, 为 45.9%^[13], 在部分地区的使用率甚至超过甲氨蝶呤, 应引起临床医师的注意^[58]。我国 RA 患者使用柳氮磺吡啶治疗的安全性较好, 但在使用率方面仅为 4.4%, 远低于国外的 43%, 且绝大部分为联用其他传统合成 DMARDs^[59]。柳氮磺吡啶与除甲氨蝶呤外的其他传统合成 DMARDs 比, 根据我国国情, 在单药治疗方面更具成本效益比。羟氯喹在我国的使用率为 30.4%^[13], 国际上的使用率为 41%^[21]。横断面研究显示, 我国羟氯喹的使用以联合用药为主(占 95%)^[60]。系统评价显示, 羟氯喹对 RA 患者的代谢可能有益, 并可能减少心血管事件的发生, 故一般情况下, 建议将其与其他 DMARDs 联合使用^[61]。

推荐意见 7: 单一传统合成 DMARDs 治疗未达标时, 建议联合另一种或两种传统合成 DMARDs 进行治疗(2B); 或一种传统合成 DMARDs 联合一种生物制剂 DMARDs 进行治疗(2B); 或一种传统合成 DMARDs 联合一种靶向合成 DMARDs 进行治疗(2B)

经甲氨蝶呤、来氟米特或柳氮磺吡啶等单药规范治疗仍未达标者, 建议联合用药。有研究报道, 对早期疾病活动度高的 RA 患者, 传统合成 DMARDs 联合治疗可改善临床症状和关节损害^[54,62]。对甲氨蝶呤反应不足的 RA 患者, Meta 分析显示, 联合 3 种传统合成 DMARDs (甲氨蝶呤+柳氮磺吡啶+羟氯喹)能较好地控制疾病活动度, 其效果不低于甲氨蝶呤联合一种生物制剂 DMARDs 或联合靶向合成 DMARDs^[63]。

经传统合成 DMARDs 联合治疗仍不能达标时, 可考虑延长治疗时间, 观察疗效。多中心随机对照试验显示, 对于经传统合成 DMARDs 积极治疗 3~6 个月仍不达标的 RA 患者, 延长治疗时间, 可进一步提高临床缓解率, 且患者用药安全性良好^[64]。

经传统合成 DMARDs 治疗未达标的 RA 患者,建议一种传统合成 DMARDs 联合一种生物制剂 DMARDs,或一种传统合成 DMARDs 联合一种靶向合成 DMARD 进行治疗。

肿瘤坏死因子 α (TNF α)抑制剂是目前证据较为充分、应用较为广泛的治疗 RA 的生物制剂 DMARDs。在北美,生物制剂 DMARDs 的使用率为 50.7%^[65];而我国一项风湿免疫注册登记研究显示,我国生物制剂 DMARDs 的使用率仅为 8.3%^[13]。建议对我国符合生物制剂 DMARDs 适应证的患者应进一步规范化使用。

托珠单抗是抗 IL-6 受体的重组人源化 IgG₁ 亚组单克隆抗体,对传统合成 DMARDs 反应不足的 RA 患者,建议传统合成 DMARDs 联合托珠单抗进行治疗^[66-69]。

靶向合成 DMARDs 是一类具有新作用机制的抗风湿药,目前仅指 JAK (Janus kinase) 抑制剂。对传统合成 DMARDs 反应不足的 RA 患者,可以使用传统合成 DMARDs 联合 JAK 抑制剂(托法替布)进行治疗^[70-73]。

TNF α 抑制剂、托珠单抗和托法替布目前在使用的选择上,并无优先顺序。当传统合成 DMARDs 联合其中一种治疗未达标后,可在三者间更换另外一种进行治疗^[17]。

艾拉莫德(iguratimod)是 2011 年获中国食品药品监督管理局批准的抗风湿药,其作用机制还有待进一步阐明,目前主要在中国和日本使用。有研究显示,艾拉莫德与甲氨蝶呤联用能改善活动期 RA 患者的临床症状^[74-75]。此外,2015 年 APLAR 指南提出可使用艾拉莫德治疗活动期 RA 患者^[18]。

雷公藤制剂属植物药,自 1969 年开始用于治疗 RA,但由于缺乏安全性和有效性的科学数据,在一定程度上限制了其使用。近 2 年的研究显示,对无生育要求的 RA 患者,雷公藤单用或与甲氨蝶呤联用,均具有一定的疗效,且不良反应发生率与单用甲氨蝶呤无显著差异,但在使用过程中需密切监测与评估其毒副作用^[76-78]。此外,如白芍总苷、青藤碱等植物制剂,一方面为 RA 治疗带来新的可能性,另一方面,尚需开展高质量临床试验来进一步研究其有效性和安全性^[79]。

推荐意见 8: 中/高疾病活动度的 RA 患者建议传统合成 DMARDs 联合糖皮质激素治疗以快速控制症状(2B)。治疗过程中应密切监测不良反应。不推荐单用或长期大剂量使用糖皮质激素(1A)

糖皮质激素具有高效抗炎和免疫抑制作用,1948 年首次用于治疗 RA^[80]。但由于其副作用较大,因此在较长时间内临床医师很少将糖皮质激素用于治疗 RA^[81-82]。系统评价显示,对中/高疾病活动度的 RA 患者,在使用传统合成 DMARDs 的基础上联合小剂量糖皮质激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其他药物)可快速控制症状,协助传统合成 DMARDs 发挥作用^[83-85]。

我国的风湿疾病注册登记研究显示,40.6% 的 RA 患者不同程度地接受过糖皮质激素的治疗^[13]。横断面研究显示,糖皮质激素用药不规范问题在我国仍然很突出:用药疗程过长(如大于 6 个月)的 RA 患者占 70%;仅接受糖皮质激

素单药治疗的患者占 11.3%。因此糖皮质激素在 RA 治疗中的使用仍需进一步规范,特别是县级及以下基层医疗机构^[86]。

推荐意见 9: RA 患者在使用生物制剂 DMARDs 或靶向合成 DMARDs 治疗达标后,可考虑对其逐渐减量,减量过程中需严密监测,谨防复发(2C)。在减量过程中,如 RA 患者处于持续临床缓解状态 1 年以上,临床医师和患者可根据实际情况讨论是否停用(2C)

基于长期使用生物制剂 DMARDs 或靶向合成 DMARDs 的安全性,以及我国 RA 患者使用上述两类药物的经济承受力,在治疗达标后开始对其进行逐渐减量,这在我国 RA 治疗策略中具有重要意义。系统评价显示,一般经生物制剂 DMARDs 或靶向合成 DMARDs 治疗 6 个月左右可达标;达标后生物制剂 DMARDs 减量的复发率低于直接停药者,与不减量者的复发率相当;有 1/3~1/2 的 RA 患者在停药后 1 年内仍处于临床缓解或低疾病活动度^[87-88];停用靶向合成 DMARDs 者的疾病活动度总体高于非停药者,但同时有 37% 的患者停药后 1 年内未复发^[89]。如果 RA 患者处于持续临床缓解状态 1 年以上,临床医师可根据患者病情、用药情况,以及患者的经济状况等,与患者讨论是否停用生物制剂 DMARDs 或靶向合成 DMARDs。

推荐意见 10: 建议 RA 患者注意生活方式的调整,包括禁烟、控制体重、合理饮食和适当运动(2C)

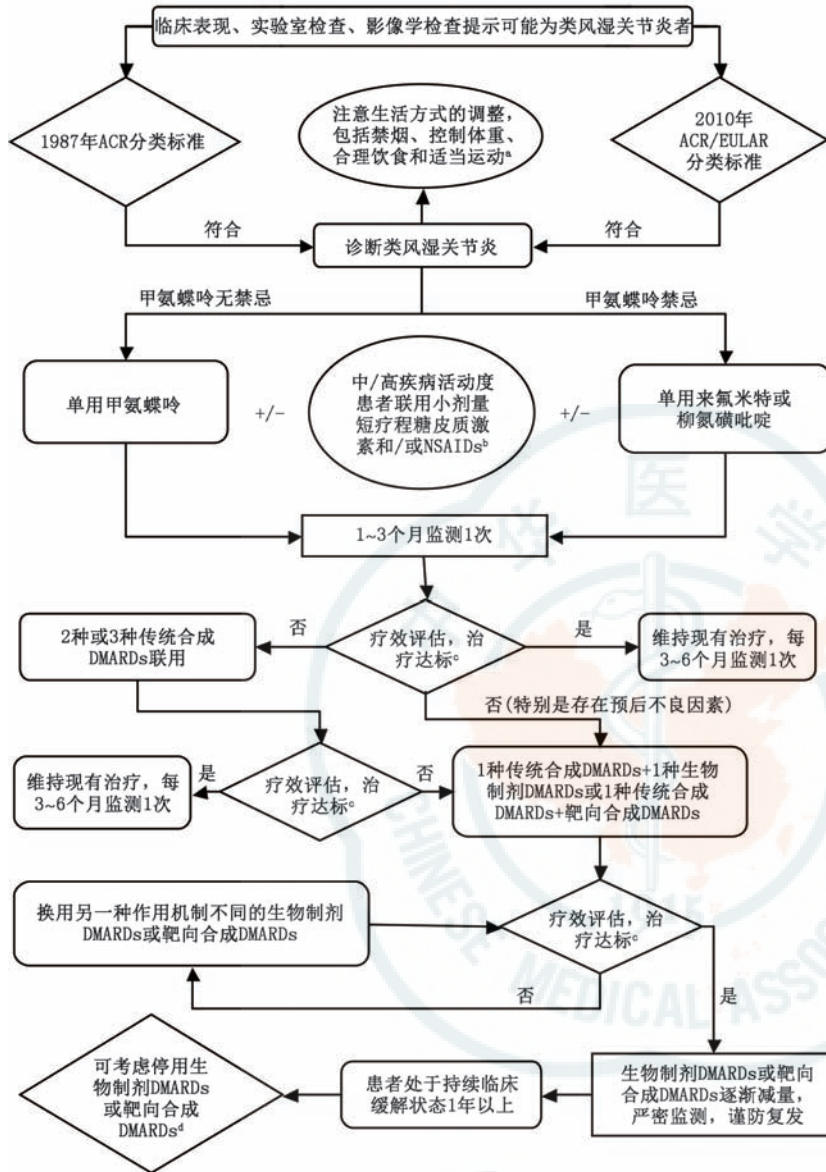
患者教育对疾病的管理至关重要,有助于提高 RA 的治疗效果^[90-91]。一方面,临床医师应帮助患者充分了解和认识 RA 的疾病特点与转归,增强其接受规范诊疗的信心,并提醒患者定期监测与随访;另一方面,建议 RA 患者注意生活方式的调整。肥胖和吸烟不仅增加 RA 的发病率^[92-93],也会加重 RA 的病情^[94-95]。研究显示,合理饮食有助于 RA 患者的病情控制^[96-97]。每周坚持 1~2 次的有氧运动(而非高强度的体育运动),不仅有助于改善患者的关节功能和提高生活质量,还有助于缓解疲劳感^[98-101]。

附录 1 类风湿关节炎的诊疗流程(图 1)

附录 2 指南形成

本指南由中华医学会风湿病学分会发起和负责制订,由 GRADE 中国中心/兰州大学循证医学中心提供方法学与证据支持。本指南启动于 2017 年 5 月 13 日河南郑州举办的第 22 次中华医学会风湿病学年会,定稿时间为 2018 年 2 月 1 日。本指南的制订步骤主要基于 2014 年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[102],以及 2016 年中华医学会发布的“制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序”^[103],并参考指南研究与评价工具 II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)^[104]和卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT, <http://www.right-statement.org>)^[105-106]。

1. 指南注册与计划书的撰写:本指南已在国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP, <http://www.guidelines-registry.org>)进行注册(注册号为



注: ACR 为美国风湿病学会; EULAR 为欧洲抗风湿病联盟; NSAIDs 为非甾体抗炎药; DMARDs 为改善病情抗风湿药; 类风湿关节炎 (RA) 患者在确诊后需要始终进行生活方式的调整;^a根据症状和病情, 短期联用或不联用糖皮质激素或 NSAIDs;^b评价治疗方式是否具有显著效果, 否为效果不显著, 即 3 个月内 RA 疾病活动度无显著改善或 6 个月内未达到治疗目标; 是为效果显著, 即 3 个月内 RA 疾病活动度显著改善且 6 个月内达到治疗目标;^c医师与患者共同决策是否停用生物制剂 DMARDs 或联合靶向 DMARDs

图1 类风湿关节炎的诊疗流程

IPGRP-2017CN027), 读者可联系该注册平台索要指南的计划书。

2. 指南使用者与应用的目标人群: 本指南供风湿科医师、内分泌科医师、骨科医师、临床药师、影像诊断医师及与 RA 诊疗和管理相关的专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为 RA 患者。

3. 指南工作组: 本指南成立了多学科专家组, 主要纳入风湿科、内分泌科、影像科、循证医学等学科专家, 工作组具体分为共识专家小组和证据评价小组。

4. 利益冲突声明: 本指南工作组均填写了利益声明

表, 不存在与本指南直接相关的利益冲突。

5. 临床问题的遴选和确定: 本指南工作组通过问卷调研的形式, 遴选医师关注的临床问题。通过系统查阅 RA 领域已发表的指南和系统评价, 工作组拟定了 40 个临床问题, 进行临床重要性与可行性的调研。第一轮调研收集了来自全国风湿科的 66 份问卷, 整合后共计 68 个临床问题和 90 个结局指标; 去重合并后, 对 47 个临床问题和调研结果中最重要的前 10 个结局指标进行第二轮调研, 调研收集了来自全国 20 个省、市、自治区 107 家医疗机构的 196 份问卷。基于调研结果和指南工作组的讨论, 最终纳入了本指南拟回答的相关临床问题。

6. 证据的检索: 针对最终纳入的临床问题与结局指标, 按照 PICO (人群、干预、对照和结局, Population, Intervention, Comparison and Outcome) 原则对其进行解构, 并根据解构的问题检索了: (1) Medline, The Cochrane Library, Epistemonikos、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网数据库, 主要纳入系统评价、Meta 分析和网状 Meta 分析, 检索时间为建库至 2018 年 1 月 25 日; (2) Uptodate、DynaMed、Medline、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网数据库, 主要纳入原始研究 (包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等), 检索时间为建库至 2018 年 1 月 25 日; (3) The National Institute for Health and Care Excellence、National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network、ACR、EULAR 以及 APLAR 等官方网站和 Medline、中国知网数据库、医脉通数据库, 主要检索 RA 领域相关指南; (4) 同时补充检索了 Google 学术等其他网站。

7. 证据的评价: 运用系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 (assessing the methodological quality of systematic review, AMSTAR) 量表^[107]对纳入的系统评价、Meta 分析和网状 Meta 分析进行偏倚风险评价。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具 (risk of bias, ROB, 针对随机对照试验)^[108]、诊断准确性研究的质量评价工具 (quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS-2, 针对诊断试验)^[109]、纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS, 针对观察性研究)^[110]对相应类型的原始研究进行方法学质量评价; 评价过程由 2 人独立完成, 若存在分歧, 则共

同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法^[11-15]对证据体和推荐意见进行分级。

8. 推荐意见的形成:共识专家小组基于证据评价小组提供的国内外证据汇总表,同时在考虑了中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡后,拟定了 10 条推荐意见,并分别于 2017 年 8 月 25 日在北京,2017 年 10 月 14 日在福州,2017 年 12 月 14 日在北京,以及 2018 年 2 月 1 日在北京举行了 4 次面对面共识会,收集到 299 条反馈建议,指南小组对所有推荐意见和证据质量进行了讨论与审定。

9. 传播与实施:指南发布后,中华医学会风湿病学分会将与世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心联合通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中进行解读;(2)有计划地在国内部分省市组织指南推广专场,确保临床医师、药师、影像诊断医师及与 RA 诊疗和管理相关的专业人员充分了解并正确使用本指南;(3)在相关学术期刊发表;(4)通过微信或其他媒体进行推广。

10. 指南的更新指南工作组计划在未来 3~5 年时间内对本指南进行更新。更新方法将按照国际指南更新流程进行^[16]。

首席专家:曾小峰

首席方法学家:陈耀龙

2018 中国类风湿关节炎诊疗指南工作组名单 (按汉语拼音排序):陈进伟(中南大学湘雅二医院风湿科);陈耀龙(兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心);何岚(西安交通大学第一附属医院风湿科);黄慈波(北京医院风湿科);雷军强(兰州大学第一医院放射科);李彩凤(首都医科大学附属北京儿童医院风湿科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);李小峰(山西医科大学第二医院风湿科);厉小梅(安徽省立医院风湿科);李小霞(首都医科大学宣武医院风湿科);林禾(福建省立医院风湿科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿科);刘毅(四川大学华西医院风湿科);罗晓红(解放军兰州总医院内分泌风湿免疫科);马丽(中日友好医院风湿科);沈海丽(兰州大学第二医院风湿科);宋慧(北京积水潭医院风湿科);苏茵(北京大学人民医院风湿科);孙凌云(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿科);肖卫国(中国医科大学附属一院风湿科);徐沪济(第二军医大学长征医院风湿科);杨念生(中山大学附属第一医院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿科);张缪佳(南京医科大学第一附属医院风湿科);张学武(北京大学人民医院风湿科);张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿科);张卓莉(北京大学第一医院风湿科);赵东宝(第二军医大学附属长海医院风湿科);郑祥雄(福建医科大学附属协和医院风湿科);郑毅(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿科)

参 考 文 献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- [2] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the

treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.

- [3] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23):2205-2219. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
- [4] Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086):2338-2348. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
- [5] 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) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1):62-68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
- [6] Hitchon CA, 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[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(10): 1751-1762. DOI: 10.1093/rheumatology/kew061.
- [7] Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1):8-14. DOI: 10.1136/ard.2010.142133.
- [8] Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2):R45. DOI: 10.1186/ar2404.
- [9] Ang DC, Choi H, Kroenke K, et al. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(6):1013-1019.
- [10] Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2002, 64(1):52-60. DOI: 10.1097/00006842-200201000-00008.
- [11] 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[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3):300-307. DOI: 10.7507/1672-2531.20130052.
- [12] 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[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(8):526-532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.08.006.
- [13] 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[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):251. DOI: 10.1186/s13075-017-1457-z.
- [14] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73:1316-1322. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.
- [15] 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[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, [2017-12-22]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13028/pdf>[published online ahead of print Feb 17,2017]. DOI: 10.1111/1756-185X.13028.
- [16] Singh JA, Saag KG, Bridges SLJ, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1):1-26. DOI: 10.1002/art.39480.
- [17] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic

- drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6):960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- [18] Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(7):685-713. DOI: 10.1111/1756-185X.12754.
- [19] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4):265-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.014.
- [20] Chen YL, Wang C, Shang HC, et al. Clinical practice guideline in China[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5158. DOI: 10.1136/bmj.j5158.
- [21] Pincus T, Gibson KA, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis[J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2013, 71 Suppl 1:S9-19.
- [22] 曾小峰. 中国风湿免疫专科现状调查[J]. *中华医学信息导报*, 2015, 30(10):19.
- [23] 刘栩, 贾园, 安媛, 等. 类风湿关节炎患者就医及治疗现状分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12(9):637-639. DOI: 10.3321/j.issn:1007-7480.2008.09.017.
- [24] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315-324. DOI: 10.1002/art.1780310302.
- [25] Ye H, Su Y, Li R, et al. Comparison of three classification criteria of rheumatoid arthritis in an inception early arthritis cohort[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(10):1-5. DOI: 10.1007/s10067-016-3281-2.
- [26] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, 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. DOI: 10.1002/art.27584.
- [27] Da ML, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2011, 51(3):199-219. DOI: 10.1590/S0482-50042011000300002.
- [28] Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6):804-814. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203158.
- [29] Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(4):287-297. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.05.002.
- [30] Barile A, Arrigoni F, Bruno F, et al. Computed tomography and MR imaging in rheumatoid arthritis[J]. *Radiol Clin North Am*, 2017, 55(5):997-1007. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.006.
- [31] Hodkinson B, Van DE, Pettipher C, et al. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013[J]. *S Afr Med J*, 2013, 103(2):576-585. DOI: 10.7196/samj.7047.
- [32] Davis JM 3rd, Matteson EL. My Treatment approach to rheumatoid Arthritis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(7):659-673. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.011.
- [33] Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(5):640-647. DOI: 10.1002/acr.21649.
- [34] Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease activity score in 28 joints and is driven by residual swollen joints[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12):3702-3711. DOI: 10.1002/art.30634.
- [35] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3):573-586. DOI: 10.1002/art.30129.
- [36] Zhu H, Ru L, Da Z, et al. Remission assessment of rheumatoid arthritis in daily practice in China: a cross-sectional observational study[J]. *Clinical Rheumatol*, 2017, 8(42):1-9. DOI: 10.1007/s10067-017-3850-z.
- [37] Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9430):263-269. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2.
- [38] Bruynesteyn K, Landewé R, Van dLS, et al. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(11):1413-1418. DOI: 10.1136/ard.2003.014043.
- [39] Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(1):1-9. DOI: 10.1007/s00296-013-2848-3.
- [40] Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years)[J]. *Rheumatology*, 2006, 45(9):1167-1169. DOI: 10.1093/rheumatology/kei215a.
- [41] van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders[J]. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994, 8(3):531-552. DOI: 10.1016/S0950-3579(05)80114-1.
- [42] Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(7):1333-1337. DOI: 10.1136/ard.2009.121160.
- [43] Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(9):1114-1121. DOI: 10.1093/rheumatology/kep155.
- [44] Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(2):120-126. DOI: 10.1136/ard.62.2.120.
- [45] Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients[J]. *Rheumatology*, 2003, 42(8):939-946. DOI: 10.1093/rheumatology/keg257.
- [46] Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(1):54-58. DOI: 10.1002/art.10705.
- [47] Lin YC, Li YH, Chang CH, et al. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2):811-817. DOI: 10.1007/s00198-014-2968-y.
- [48] Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update[J]. *Autoimmun*

- Rev, 2011, 11(2):123-131. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.001.
- [49] Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(2): 469-480. DOI: 10.1185/030079908X261177.
- [50] Widdifield J, Moura CS, Wang Y, et al. The longterm effect of early intensive treatment of seniors with rheumatoid arthritis: a comparison of 2 population-based cohort studies on time to joint replacement surgery[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(5):861-868. DOI: 10.3899/jrheum.151156.
- [51] Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(5 Suppl 31):S179-S185.
- [52] 于萍, 任立敏, 王秀茹, 等. 甲氨蝶呤在国人风湿关节炎治疗中不良反应的调查及分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(8):550-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.08.010.
- [53] Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(5):CD000951. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2.
- [54] Osiri M, Shea B, Welch V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 3:CD002047. DOI: 10.1002/14651858.CD002047.
- [55] 苏冉, 魏丽, 陈艳春, 等. 来氟米特和甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9): 1062-1069. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.09.014.
- [56] Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):1004-1009. DOI: 10.1136/ard.2009.127225.
- [57] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9149):259-266. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09403-3.
- [58] 吴吉荣, 陈雁飞, 孟磊, 等. 类风湿关节炎诊治现状调查[J]. *甘肃中医学院学报*, 2015(6):57-60.
- [59] 刘田, 王秀茹, 安媛, 等. 柳氮磺吡啶在我国类风湿关节炎患者的用药现状调查[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(2):188-194. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2012.02.006.
- [60] 张萨丽, 王秀茹, 李春, 等. 我国类风湿关节炎患者羟氯喹使用的现状调查[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(9): 585-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.09.003.
- [61] Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1):98-103. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
- [62] 黄胜, 罗福漳, 曾健, 等. 来氟米特联用甲氨蝶呤治疗早期严重类风湿性关节炎的效果[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(20):3562-3564.
- [63] Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 353:i1777. DOI: 10.1136/bmj.i1777.
- [64] Ru L, Zhao JX, Yin S, et al. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT): a multicenter randomized clinical trial[J]. *Medicine*, 2016, 95(28):e3968. DOI:10.1097/MD.0000000000003968.
- [65] Strand V, Greenberg JD, Griffith J, et al. Impact of treatment with biologic agents on the use of mechanical devices among rheumatoid arthritis patients in a large US patient registry[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(7):914-921. DOI: 10.1002/acr.22784.
- [66] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(10):2968-2980. DOI: 10.1002/art.23940.
- [67] Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(11): 1103-1111. DOI:10.1111/1756-185X.12822.
- [68] Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(5): 409-423. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
- [69] 史群, 赵岩, 鲍春德, 等. 托珠单抗联合改善病情抗风湿药治疗类风湿关节炎的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(4):323-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.04.015.
- [70] Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10093):457-468. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
- [71] Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Int J Rheumatol*, 2017, 2017: 8417249. DOI:10.1155/2017/8417249.
- [72] Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(12):2628-2641. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.004.
- [73] Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6):495-507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
- [74] Li J, Mao H, Liang Y, et al. Efficacy and safety of iguratimod for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013(7):310628. DOI: 10.1155/2013/310628.
- [75] Hara M, Ishiguro N, Katayama K, et al. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: an open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Mod*

- Rheumatol, 2014, 24(3):410-418. DOI: 10.3109/14397595.2013.843756.
- [76] Xu X, Li QJ, Xia S, et al. Tripterygium glycosides for treating late-onset rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2016, 22(6):32-39.
- [77] Wang X, Zu Y, Huang L, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and tripterygium wilfordii: a meta-analysis[J]. *Life Sci*, 2017, 171:45-50. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.01.004.
- [78] Lv QW, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of tripterygium wilfordii hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6):1078-1086. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204807.
- [79] 齐静, 李振彬. 植物药为类风湿关节炎治疗带来新希望[J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(3):145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2014.03.001.
- [80] Neeck G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 966(1):28-38. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04199.x.
- [81] van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, et al. Why are Dutch rheumatologists reluctant to use the COBRA treatment strategy in early rheumatoid arthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7):974-976. DOI: 10.1136/ard.2006.067447.
- [82] Meyfroidt S, van Hulst LT, De Cock D, et al. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43(4):265-272. DOI: 10.3109/03009742.2013.863382.
- [83] Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1(1):CD006356. DOI: 10.1002/14651858.CD006356.
- [84] Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):1010-1014. DOI: 10.1136/ard.2009.127332.
- [85] 刘升云, 杨璐, 张磊, 等. 甲氨蝶呤联合小剂量泼尼松治疗类风湿关节炎的短期疗效与安全性[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(12):1018-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.12.006.
- [86] 刘娜, 王晓元, 王秀茹, 等. 全国多中心类风湿关节炎糖皮质激素应用的现况调查[J]. *中国医药*, 2016, 11(8):1216-1221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.08.028.
- [87] Kuijper TM, Lamerskarnebeek FB, Jacobs JW, et al. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: a systematic review[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(11):2012-2022. DOI: 10.3899/jrheum.141520.
- [88] Galvao TF, Zimmermann IR, da Mota LM, et al. Withdrawal of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(7):1659-1668. DOI: 10.1007/s10067-016-3285-y.
- [89] Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(8):1293-1301. DOI: 10.1093/rheumatology/kex068.
- [90] Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, et al. Patient education for adults with rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2):CD003688. DOI: 10.1002/14651858.CD003688.
- [91] 张颖, 梁东风, 黄烽. 重视风湿病患者的心身医学研究[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3):163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.002.
- [92] Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis[J]. *PeerJ*, 2017, 5:e4035. DOI:10.7717/peerj.4035.
- [93] Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1):70-81. DOI: 10.1136/ard.2008.096487.
- [94] Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity[J]. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(8):463-469. DOI: 10.1136/ard.56.8.463.
- [95] Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(2):157-165. DOI: 10.1002/acr.22932.
- [96] Proudman SM, James MJ, Spargo LD, et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1):89-95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204145.
- [97] He J, Wang Y, Feng M, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis—a cross section multicenter study[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(12):2901-2908. DOI: 10.1007/s10067-016-3383-x.
- [98] do Carmo CM, Almeida da Rocha B, Tanaka C. Effects of individual and group exercise programs on pain, balance, mobility and perceived benefits in rheumatoid arthritis with pain and foot deformities[J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29(11):1893-1898. DOI: 10.1589/jpts.29.1893.
- [99] Hurkmans E, Van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7(4):CD006853. DOI: 10.1002/14651858.CD006853.pub2.
- [100] Han A, Robinson V, Judd M, et al. Tai chi for treating rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (3):CD004849. DOI: 10.1002/14651858.CD004849.
- [101] Cramp F, Hewlett S, Almeida C, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 23(8):997-1005. DOI: 10.1002/14651858.CD008322.pub2.
- [102] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development[M]. 2nd ed. Vienna:World Health Organization, 2014.
- [103] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4):250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [104] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18):E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [105] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.1016/j.zefq.2017.10.008.
- [106] 陈耀龙, 王小琴, 王琪, 等. 遵循指南报告规范 提升指南报

- 告质量[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(3):168-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.03.003.
- [107] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7(2):1-7. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [108] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [109] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8):529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [110] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital Research Institute, 2013, (3):1-4. DOI: 10.2307/632432.
- [111] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [112] 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[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404. DOI: 10.7507/1672-2531.20130240.
- [113] 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[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1407-1412. DOI: 10.7507/1672-2531.20140226.
- [114] 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[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11):1402-1406. DOI: 10.7507/1672-2531.20140225.
- [115] 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[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(5): 598-603. DOI: 10.7507/1672-2531.20160092.
- [116] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. PLoS Med, 2017, 14(1):e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.

(收稿日期:2018-02-22)

(本文编辑:胡朝晖)

·读者·作者·编者·

欢迎关注《中华内科杂志》微信

我刊微信公众平台(订阅号)于2015年8月正式开通上线。您可以扫描右侧二维码进行订阅,或通过搜索微信订阅号名称“中华内科杂志”或微信号“zhnkzz”进行关注。微信平台提供的内容包括:期刊预告、当期内容、往期内容、杂志检索、微病例、微学院、微会议、会员社区等。其中期刊内容有些为全文,有些为概要,所有文章均可以登录本刊官网(www.emedicine.org.cn)获取全文。我们将继续秉承“广纳贤言、容百家之长,授业解惑、育千万精英”的办刊宗旨,通过微信平台,更好地为大家服务。

此外,《中华内科杂志》现在也可以在微信平台上订阅了。您可以进入“会员社区”,然后点击“订阅杂志”,即可通过微信支付,轻松完成杂志的订阅。购买过程中您若遇到问题,点击“客服”与我们联系。

微信订阅号“中华内科杂志”欢迎您的关注,也欢迎您把此信息分享给您的朋友。



《中华内科杂志》微信订阅方式

为方便广大读者,我刊微信平台目前已经开通了订阅杂志服务,您可以通过微信扫描下方二维码直接订阅,或先关注我刊微信(微信号“zhnkzz”),进入“会员社区”,然后点击“订阅杂志”完成订阅。若您购买过程中遇到问题,点击“客服”即可与我们联系,或者点击“商品详情”联系我们。



微信扫描二维码
即可购买