DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20260507.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1089.R.20260507.1649.004

类风湿关节炎合并血脂异常的研究进展

任 琦[1,2],李国森[2],江晓雾[2],邹庆华[1],李景怡[1],钟 兵[1]✉
(1.陆军军医大学第一附属医院中医与风湿免疫科,重庆 400038;2.陆军第958医院中医康复科,重庆 400038)

[摘要] 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种慢性、系统性自身免疫疾病,其特征为高患病率和重度致残率。随着RA患者合并血脂异常的发病率呈增高趋势,其发生机制和临床意义受到更多学界关注。血脂异常不仅加重RA患者的心血管疾病风险,而且与炎症活动持续、疾病波动和免疫失衡有关。RA治疗药物对脂质代谢的影响和安全性也成为学界关注的热点。目前RA合并血脂异常的发病机制主要涉及炎症介质、免疫反应、遗传因素和药物作用等方面,但仍不明确。虽然近年来取得了一些可喜的进展,但在流行病学调查、机制探讨和诊断治疗等方面还有待于进一步探讨。是否能早期发现、动态监测、个体治疗是临床面临的任务和挑战。本文对RA合并血脂异常的流行病学、发病机制、临床表现和诊断治疗等研究进展进行系统性综述,以期为RA合并血脂异常发病机制探讨和临床实践提供理论依据。

[关键词] 类风湿关节炎;血脂异常;炎症;心血管风险;机制
[中图分类号] R593.22;R589.2 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)21-1671-10

Research progress of rheumatoid arthritis complicating dyslipidaemia

REN Qi[1,2], LI Guosen[2], JIANG Xiaoji[2], ZOU Qinghua[1], LI Jingyi[1], ZHONG Bing[1]✉
(1. *Department of Traditional Chinese Medicine and Rheumatology & Immunology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing* 400038, *China*; 2. *Department of Traditional Chinese Medicine and Rehabilitation, the* 958*th Hospital of the Chinese PLA, Chongqing* 400038, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists* (82305178); *Joint Science and Health Research Project of Chongqing* (2023*QNXM*065)

[*Author*] *REN Qi, Ph.D., Email: mercyrenqi*@163.*com.*
[*Correspondence to*]: *ZHONG Bing, Chief Physician, Email: zhongbing@tmmu.edu.cn.*

Received: 2025-12-04 *Revised*: 2026-03-27 *JHMU*, 2026;32(21):1671-1680

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease with a high incidence and disability rate. As the incidence of RA complicating dyslipidaemia gradually increased, RA's mechanism of action and clinical significance have gained more attention in the field. Dyslipidaemia can not only increase cardiovascular risks among RA patients, but also associate with enduring inflammation, varying disease activity levels, and unbalancing immunoregulation. The effects of RA therapy drugs on lipid metabolism and their safety have also become a focus of academic attention. The pathogenesis of RA complicating dyslipidaemia mainly involves inflammatory mediators, immune responses, genetic predispositions, and drug effects, yet still remains unclear so far. Although some encouraging progresses have been made, epidemiological investigations, mechanism studies, and intervention strategies still need further exploration. Early recognition, dynamic monitoring, and individualized treatment are major clinical obstacles. This article systematically summarizes the research progress in the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, and treatment of RA complicating dyslipidaemia, for the purpose of providing a theoretical basis in investigating the mechanism of RA complicating dyslipidaemia and its clinical practice.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Dyslipidaemia; Inflammation; Cardiovascular risk; Mechanisms

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(82305178);重庆市科卫联合科研项目(2023QNXM065)
[作者简介] 任琦,博士,Email:mercyrenqi@163.com。
[通讯作者] 钟兵,主任医师,Email:zhongbing@tmmu.edu.cn。
[收稿日期] 2025-12-04 [修回日期] 2026-03-27 网络出版时间:2026-05-08 10:18:12

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是以关节滑膜炎症为主要病理变化的慢性、进行性自身免疫性疾病,最新数据显示2020年RA全球患病人数约为1 760万,相比1990年增长了121%,预计到2050年将达到3 170万[1]。近年来研究发现RA病人常伴随多种代谢紊乱,尤其是血脂异常,这不仅影响患者的生活质量,也增加了心血管疾病的风险。此外,血脂异常与RA的疾病活动度及心血管事件的发生密切相关[2,3]。

RA患者血脂异常涉及多种因素,慢性炎症是其中最重要原因之一。RA的病理状态引发全身炎症反应,释放出大量的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等炎症介质,这些因子会直接对脂质的代谢产生影响,也会通过改变脂质的合成和分解途径加重血脂异常的发生[4]。然而,研究显示RA患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平低于正常人群,但心血管事件风险增加,即为"脂质悖论",反映了脂代谢在RA相关炎症中的复杂性和重要性[5-7]。另外RA治疗药物对血脂的影响程度不同,也会影响患者心血管不良事件的发生[8]。

因此,探究RA合并血脂异常的分子机制具有重要临床意义。对RA患者代谢特征进行详细探究,可以为开发新的治疗方法提供理论基础。脂质代谢靶向药物有望使心血管疾病得到预防,从而提高患者健康状况。根据最新的文献资料,本文从RA和血脂异常的流行病学特征、分子生物学基础、临床价值3个方面进行归纳总结,分析免疫-代谢调节机制的最新研究进展,并评价药物治疗方案的作用效果,从而为以后的科学研究以及临床实践工作提供有用的指导和参考。

1 RA合并血脂异常的流行病学特征

1.1 RA患者的患病率及血脂谱的变化特征

RA患者常伴随血脂异常。相关研究表明,大约14.7%~42.8%的RA患者存在不同程度的血脂异常,表现为总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDL-C及三酰甘油(triglyceride,TG)升高,HDL-C降低[5,9,10]。RA患者的血脂异常与疾病活动度呈正相关,表明炎症活动可能加重了血脂代谢异常[9,11]。然而,已有部分RA患者的血脂谱呈现出独特的变化特征,与一般人群的血脂异常表现不同。流行病学和临床研究表明,RA患者常见TC、LDL-C及HDL-C降低,而TG水平则倾向于升高[12,13]。这一现象在活动性RA患者中更为明显。随着疾病活动度提升,血脂异常表现愈加突出,且心血管疾病风险却明显升高,RA患者的这种血脂表现被称为"脂质悖论"[12,14,15]。

RA合并血脂异常的"脂质悖论"可能源于炎症介导的脂蛋白功能障碍。在炎症状态下,HDL-C水平下降,其抗氧化、抗炎和抗动脉粥样硬化的功能减弱,保护作用随之降低。同时,炎症促进LDL-C氧化,形成易于被巨噬细胞摄取的氧化LDL,增加了动脉粥样硬化的风险。此外,炎症还影响脂蛋白的组成和颗粒大小,进一步加剧心血管风险[13]。因此,炎症性"脂质悖论"的存在提示,单纯依赖传统血脂指标评估心血管风险可能低估了RA患者的真实风险。

1.2 血脂异常与RA疾病活动度及临床表现的相关性

在RA患者中,血脂异常的情况相当普遍,尤其是低HDL-C和高LDL-C的水平。这2种血脂的变化与RA的疾病活动度和临床表现密切相关。RA患者在活动期的LDL-C和HDL-C水平明显低于缓解期,同时小颗粒LDL-C和HDL-C的浓度也随炎症活动度增高而下降;炎症水平的升高(如C反应蛋白、红细胞沉降率)与TC、LDL-C、HDL-C的降低呈负相关。然而,部分指标在疾病得到缓解后可逐步恢复,进一步提示炎症对血脂谱的影响[16,17]。Akiyama等[18]在临床中发现低HDL-C水平与RA患者的疾病活动度呈明显负相关,即HDL-C水平越低,患者的疾病活跃程度越高。这种关系可能与HDL的抗炎特性有关,HDL-C能通过多种机制减轻炎症反应,而RA的病理特征本质上是以慢性炎症为主。因此,低HDL-C水平可能导致炎症的进一步加重,从而促进RA的发展。

另一方面,RA患者的血脂异常不仅影响关节健康,还明显增加了RA相关间质性肺病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)的发生风险。研究结果显示,低HDL-C和高LDL-C的RA患者发生RA-ILD的概率明显高于血脂正常的患者,同时,低HDL-C的RA患者ILD的发病时间更早,且普通型间质性肺炎的发生率更高[19]。RA-ILD的发生机制可能与血脂异常引起的全身性炎症和氧化应激密切相关,血脂异常导致的炎症状态可能加剧肺部损伤,从而促使间质性肺病的形成。

2 RA相关血脂异常的发病机制

2.1 炎症介质对脂质代谢的影响

炎症因子如IL-6、TNF-α和白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)在RA中扮演着重要的角色。这些因子不仅参与了免疫反应的调控,还明显影响脂质代谢。例如,TNF-α可通过激活核因子-κB(nuclear factor κB,NF-κB)通路上调脂肪酸合成相关基因,引起脂质在肝脏的积累,并通过干扰胰岛素信号通路导致胰岛素抵抗和代谢紊乱[20]。与此同时IL-6通过JAK-STAT3信号轴改变脂代谢相关基因转录,使肝脏脂肪酸氧化能力增强、脂质积聚减少,最终造成血浆中TC、LDL-C和HDL-C水平降低,从而形成RA特有的"脂质悖论"[13,21]。此外,慢性炎症还会导致脂肪组织分泌大量的炎性脂肪因子,例如IL-1β、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1等,这加剧了肝脏脂质代谢异常,促进脂肪酸的氧化与清除,从而进一步降低血脂水平[22]。

炎症介质不仅影响血脂水平,更通过改变脂蛋白的结构与功能导致下游动脉粥样硬化风险升高。尽管HDL-C被视为具有抗动脉粥样硬化作用,但在慢性炎症状态下,HDL-C数量减少,其抗氧化、抗炎及抗动脉粥样硬化的能力也明显下降,失去了清除过氧化脂质和抑制LDL-C氧化的保护作用[13]。炎症介质能改变HDL颗粒的组成和结构,降低其与抗氧化酶如对氧磷脂酶1(paraoxonase 1,PON1)的结合能力,导致其活性下降,增加生物活性脂质介质(如氧化磷脂)的生成,促进炎症反应和血管内皮损伤[23]。此外,炎症还可通过激活NF-κB等关键炎症信号通路,促进脂质代谢相关酶(如脂肪酶、脂肪酸转运蛋白等)的异常表达,加剧脂质的分解和氧化,最终形成慢性低水平的血脂状态[22]。

总之,RA相关的慢性炎症通过多种机制影响脂质代谢,既造成血脂水平下降,又导致HDL功能障碍,使其抗氧化和抗动脉粥样硬化能力减弱,进而增加心血管疾病的风险。

2.2 免疫异常与脂质代谢的相互作用

RA是一种以慢性炎症和自身免疫反应为特征的系统性疾病,在其发病机制中,免疫异常与脂质代谢紊乱密切相关。自身免疫反应的激活,尤其是巨噬细胞的活化,在动脉壁脂质沉积和炎症反应中发挥重要作用。活化的巨噬细胞通过Toll样受体和NF-κB通路被持续刺激,不仅吞噬脂质形成泡沫细胞,加速动脉粥样硬化的进展,还通过分泌TNF-α、IL-1β等多种炎症因子促进局部及系统性炎症反应,这一过程与RA患者心血管并发症风险增加密切相关[24-26]。此外,免疫细胞分泌的细胞因子对肝脏脂质合成和分解有明显调控作用。例如,在炎症环境下肝脏脂质代谢相关基因的表达发生改变,导致脂质合成增加、分解减少,进而引发血脂异常[27]。在RA等自身免疫疾病中,脂质代谢的紊乱不仅影响免疫细胞的功能,还可通过调控脂肪酸、胆固醇等代谢产物,反向影响免疫应答。最新研究表明,某些脂质代谢通路产物(如花生四烯酸及其代谢物)能调节炎症反应的强度和持续时间,既可促进炎症,也可通过生成专一性促分解介质参与炎症的终止和组织修复[28,29]。此外,T细胞和巨噬细胞等免疫细胞的功能状态受到脂质可利用性的明显影响。调节性T细胞(regulatory T cells,Treg)的免疫抑制功能依赖脂肪酸氧化,而M2型巨噬细胞的形成亦受脂质代谢环境调控[30,31]。当RA患者存在脂质代谢紊乱时,Treg减少、M1/M2平衡被打破,进一步促进炎症持续。因此,免疫异常与脂质代谢紊乱之间并非简单的因果关系,而是通过炎症因子、代谢产物、信号通路与免疫细胞极化状态构成的复杂双向调控网络。免疫异常会导致脂代谢紊乱,而代谢紊乱又强化免疫活化,形成自我维持的恶性循环,最终导致RA患者炎症持续、血脂异常和心血管风险不断升高。

2.3 肝X受体α(liver X receptors α,LXRα)在RA血脂异常中的作用机制

LXRα是一种重要的核受体,参与调节胆固醇代谢和炎症反应的多种生物过程。LXRα通过促进脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein 4,FABP4)和脂蛋白脂酶(lipoprteinlipase,LPL)等基因的转录,调控脂质的摄取、转运与代谢,是胆固醇外排及脂代谢网络的中心调节因子。同时,它还通过激活NF-κB来调控多种炎症因子的表达,如TNF-α和IL-6。在RA模型的研究中,LXRα的异常表达与病情的严重程度密切相关,显示出其在炎症和代谢异常中的潜在作用[32]。具体而言,LXRα的过度表达会使脂质代谢紊乱,从而加重炎症反应和关节损伤;而抑制其表达后,RA模型大鼠的关节炎症状则相应减轻,这可能与其降低了M1型巨噬细胞的极化和炎症细胞因子的产生有关[27,32]。这一现象提示,LXRα在炎症信号与脂代谢调节之间发挥桥梁作用,通过调控巨噬细胞功能实现炎症-代谢双向调控。因此,LXRα不仅在脂质代谢中发挥重要作用,同时也成为RA等自身免疫性疾病的潜在治疗靶点[33]。

2.4 PON1酶在RA合并血脂异常及炎症中的调控作用

PON1是一种与HDL密切相关的抗氧化酶，在循环中主要存在于血浆，其主要生物学功能为水解氧化脂质、抑制LDL氧化、维持血管内皮稳态，因此在预防动脉粥样硬化方面起着不可替代的保护作用。PON1与HDL的关系十分密切，其能结合到HDL上，在HDL存在下其活性被增强，而HDL的抗氧化特性也能通过PON1的作用而被提高[34]。PON1可以水解氧化脂质，减少血浆中氧化物含量，保护血管内皮[35]。已有研究证实，在RA病人中PON1活性明显降低，血浆中生物活性脂质介质（bioactive lipid mediator，BLM）（15-羟基二十碳四烯酸、白三烯B4等）水平上升，与RA患者心血管风险增加密切相关[36-38]。这些氧化脂质既可对血管内皮造成直接损害，又可经由Toll样受体（toll-like receptor，TLR）与NF-κB这些信号通路去激活巨噬细胞等免疫细胞，从而使RA患者的血管炎症被持续放大。另外，PON1活性与RA的系统性炎症水平、疾病活动度（DAS28）成负相关[38]，表明PON1既可反映脂蛋白功能状况，还与免疫应答及炎症反应密切关联。一项针对1 213名RA患者的研究显示治疗后PON1活性提高和疾病活动度降低密切相关，提示PON1可成为评估RA炎症控制、心血管风险的生物标志物[39]。因此，评估PON1的活性不仅能给RA的病理机制带来新的认识，还可为临床干预提供新的方向，在改善RA患者的心血管安全性方面尤其如此。

2.5 RA治疗药物对血脂的影响机制

2.5.1 糖皮质激素对脂质代谢的负面影响 由于糖皮质激素具有明显的抗炎和免疫抑制作用，被广泛用于RA等慢性疾病的治疗，但长期或大剂量服用糖皮质激素会导致明显的代谢异常，尤其是脂质代谢障碍和代谢综合征发生的可能性提高。以往研究发现，长期使用糖皮质激素会导致或加重患者血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗等代谢问题，明显增加RA患者的各种并发症、心血管疾病的发生风险[40,41]。在分子水平层面，糖皮质激素与糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）结合后，调控多条代谢相关信号通路，进而影响脂质稳态。部分研究认为GR活化可以抑制单磷酸腺苷激活蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）活性，减弱AMPK对脂肪酸合成的抑制作用，在肝脏中促进脂肪酸、TG的合成，并在脂肪组织中增加脂质沉积的趋势[42]。另一方面，糖皮质激素的代谢效应常常会和LDL-C及TG水平增高相关，通过影响脂肪组织脂解、脂肪酸供给、肝脏脂质代谢调控过程的作用，促进极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）合成以及增加VLDL向LDL转化机会来推动血脂异常的形成和发展[8]。另外，糖皮质激素引起的胰岛素抵抗又进一步促使肝脏脂肪酸生成增多、脂蛋白的分泌增加，使代谢失衡逐步加重。因此，在临床管理中应严格控制糖皮质激素剂量及使用时间，并配合患者的代谢风险做相应的监测与干预，减少糖皮质激素对脂质代谢的不良影响。

2.5.2 传统改善病情的抗风湿药物（disease-modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）和生物制剂对血脂的调节作用 在RA的治疗中，传统抗风湿药物（csDMARDs）和生物制剂对血脂水平和心血管风险的影响并不一致。甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）是应用最广的csDMARD，对心血管的保护作用已得到证实。MTX会增强单核细胞和巨噬细胞中的胆固醇外排作用，其机制包括促进ATP结合盒转运子A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）和ATP结合盒转运子G1（ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）等胆固醇外排转运蛋白的表达，进而减少泡沫细胞的形成，并有利于限制巨噬细胞的活化现象发生[43]。另外，MTX可抑制NF-κB等炎症通路，改善HDL抗氧化和抗炎的功能，从而提高HDL-C水平，减少动脉粥样硬化的发生[44]。Jiang等[45]发现来氟米特可通过激活AMPK信号通路调节脂质代谢，改善动脉粥样硬化和血脂谱的异常。硫酸羟氯喹也被证实可降低RA患者TC、LDL-C、TG，升高HDL-C，使血脂谱得到明显改善[46]。

生物制剂对血脂谱的影响作用机制复杂。肿瘤坏死因子拮抗剂可明显改善全身炎症水平，使得HDL蛋白质谱和抗氧化作用恢复正常，故可以解释治疗后TC、TG以及部分HDL-C升高的变化，提示脂蛋白代谢在炎症反应改善后恢复正常[47,48]。炎症水平下降可增加载脂蛋白酶活性改善HDL抗氧化作用。相反，IL-6拮抗剂如托珠单抗与LDL-C、TC、TG、其他非HDL水平增加有关，但心血管风险并未明显增加[49]。

不同类型的DMARDs及生物制剂对血脂代谢的影响存在一定的个体化差异，与制剂的抗炎作用、患者自身炎症反应、对治疗的反应性、免疫细胞的活化程度及脂质代谢相关基因的表达有关[50,51]，因此，药物对血脂影响是代谢和炎症控制水平、免疫调节作用、脂蛋白功能改变等共同参与的结果。

2.5.3 小分子靶向药物对血脂的负面影响 小分子靶向药尤其是JAK通路抑制剂的出现给RA的治疗带来了新的希望,但与其明显的抗炎、改善关节症状作用同时存在的是JAK通路抑制剂对血脂生成的不良影响被逐渐发现。临床研究认为,与传统的肿瘤坏死因子抑制剂以及IL-6抑制剂等其他生物制剂相比,RA患者使用的任何一种包括JAK通路抑制剂在内的新型生物制剂可能会导致LDL-C、TC、TG以及HDL-C水平不同程度升高,提示新型生物制剂对脂代谢有着特殊的影响[52]。也有研究认为,JAK通路抑制剂使用的血脂改变可能对心血管不良事件的发生有一定的影响[53]。

从分子层面来看,JAK抑制剂通过干扰JAK-STAT信号通路,改变炎症因子(如IL-6)在肝脏脂质代谢调控中的作用[54]。IL-6可通过其受体复合物激活JAK-STAT3信号,在肝细胞中调节炎症反应和脂质代谢相关基因表达,因此在维持肝脏脂质稳态中发挥重要作用[55]。此外,JAK抑制剂还可能通过调节抑制性细胞因子信号蛋白(suppressor of cytokine signaling,SOCS)的表达间接影响胰岛素信号通路,使脂肪细胞对胰岛素的敏感性下降,促进脂解、增加血浆游离脂肪酸,这可能进一步推动肝脏脂肪酸输入和VLDL合成[56]。

虽然使用JAK抑制剂会导致血脂异常,但不同的JAK抑制剂和不同患者的脂质谱有所差异,提示其对脂质影响的复杂化和异质化,需要在临床工作中结合患者的炎症活动度水平、治疗前的血脂水平、基础心血管风险等综合因素进行全面权衡,在使用JAK抑制剂的同时对血脂水平进行密切监测和评估,以实现治疗和代谢安全的最大化获益[53,57]。

综上所述,RA合并血脂异常的发病机制十分复杂,慢性炎症、免疫失衡、脂质代谢通路失衡和治疗药物等多种因素相互交叉、相互影响、相互作用,通过各种分子信号通路调节脂蛋白结构和功能,导致血脂异常和心血管事件风险的增加(图1)。

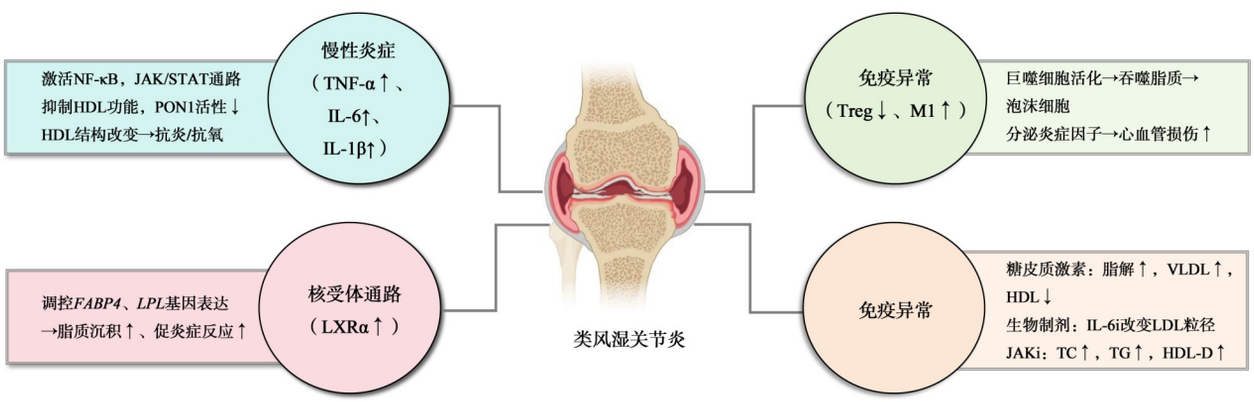

图1 类风湿关节炎合并血脂异常的分子调控机制示意图

Fig 1 Molecular regulatory mechanism diagram of rheumatoid arthritis complicating dyslipidemia

3 RA合并血脂异常的临床表现与诊疗进展

3.1 临床表现及诊断要点

血脂异常是常见的心血管危险因素之一,但在部分患者中没有发现,因此,需要对所有的RA患者定期筛查血脂谱,尤其是在活动期以及有心血管危险因素如高血压、糖尿病、肥胖的患者[5,9]。此外,RA患者也容易出现代谢综合征,伴随心血管危险因素如高血压、糖尿病、血脂异常发生率的增加[10,58,59],需要综合考虑活动度、炎症指标、自体抗体、心血管危险因素等共同评估心血管风险,临床上已经有不同心血管风险评估工具如Framingham风险评分、冠状动脉钙化评分等有助于评估患者的心血管风险,需要结合患者的炎症状态、是否心血管事件、是否使用糖皮质激素或其他自体抗体药物等情况来评估患者的血脂谱[60]。部分患者的血脂异常存在"脂质悖论",因此,需要重视血脂筛查。

3.2 实验室及影像学检查

在RA合并血脂异常的临床评估中,实验室检测、影像学检查为最基本也是最重要的手段。血脂谱检测,包括TC、TG、LDL-C、HDL-C等,是评估RA患者心血管风险的重要实验室指标。虽然现有指南建议对RA患者进行心血管风险筛查,但在实际临床当中相关的检测和干预的实施率仍较低,导致高危患者未得到及时的降脂、降压治疗[61]。因此血脂谱检测应成为RA患者常规检验的一部分,以便早期识别和管理心血管风险。

影像学颈动脉超声作为无创的动脉粥样硬化检测方法可以辅助风湿病患者风险分层。颈动脉内膜中层增厚、动脉粥样硬化斑块形成可辅助预测风湿病患者的心血管风险，特别是血脂正常但其他危险因素阳性的患者。目前认为，风湿病患者炎症、免疫异常是动脉粥样硬化发生的重要因素，因此在风湿病患者疾病活动度不高、应用抗风湿药及降脂药物的情况下仍有部分患者出现颈动脉斑块增厚、内膜中层厚度增加，故颈动脉超声这种影像学方法可以辅助早期发现无症状患者的动脉粥样硬化，从而早期干预[62]。

值得注意的是，传统的心血管风险评估工具（如Framingham、SCORE等）未能充分考虑RA患者的炎症负荷及其对心血管风险的影响，可能低估实际风险。因此，结合血脂谱、新型生物标志物和颈动脉超声等多模态检测，有助于更全面、个体化地评估RA患者的心血管风险。同时，人工智能辅助影像分析的应用有望进一步提高风险评估的准确性和前瞻性[63]。

3.3 新型生物标志物与风险预测

近年来，随着分子生物学和多组学技术的进步，RA合并血脂异常相关心血管风险的预测正逐步转向基于新型生物标志物的精准分层。研究发现，RA患者餐后ApoB48水平明显高于对照组，且其升高与颈动脉内膜中层厚度异常密切相关。载脂蛋白B48（apolipoproteins B-48，ApoB48）及总ApoB的升高提示动脉壁内脂质沉积增加，进而促进亚临床动脉粥样硬化的发生、发展[64]。此外，炎症相关脂质分子，如高敏C反应蛋白、纤维蛋白原、活化血小板以及新兴的糖蛋白乙酰化物（glycoprotein acetyls，GlycA）等，也被证实与RA患者的心血管风险密切相关。GlycA作为一种反映全身慢性炎症状态的标志物，在RA动脉粥样硬化发生机制中起到介导作用，并可独立预测心血管并发症的发生[65]。

将炎症与脂质相关生物标志物进行联合分析，能明显提升风险分层的精准度。有研究提出，单一生物标志物难以全面反映RA患者心血管风险的多维本质，而多标志物组合模型，尤其是结合炎症、脂质代谢及遗传易感性等多维数据，能更好地捕捉RA患者心血管风险的异质性[66]。人工智能和机器学习等新兴技术的应用，使得基于多组学数据的风险预测模型不断优化，部分模型预测准确率已超过传统风险评分系统[67]。

4 RA合并血脂异常的管理策略

RA合并血脂异常的患者，其心血管风险明显增加，因此综合管理原则的核心在于有效控制RA炎症活动、优化血脂水平，并系统性降低心血管疾病的整体风险。RA的慢性炎症状态不仅直接促进动脉粥样硬化的发生，还通过影响脂质代谢，形成“脂质悖论”，即炎症活跃时TC和LDL水平下降，但心血管风险反而升高。因此，RA患者的血脂管理应与炎症控制同步推进，不应仅凭传统血脂指标评估风险[8,15]。

在临床实践中，优化血脂管理需根据患者具体情况，合理选择降脂药物，如他汀类药物，但需考虑RA相关药物（如糖皮质激素、部分生物制剂）对脂质代谢的影响以及药物间的相互作用。此外，RA患者常合并多种慢性病（如高血压、糖尿病、非酒精性脂肪肝等），这些合并症进一步增加心血管事件的发生率[68,69]。因此，综合管理不仅要关注RA本身的疾病活动度，还需将血脂异常及其他心血管危险因素纳入长期随访与干预计划。

对于心血管并发症，风湿病多学科合作管理是风湿病管理的新需求，风湿病医生在治疗风湿病、控制炎症活动、监测药物安全的同时应联合心血管科医生做好配合，定期监测风湿病患者的心血管风险，管理患者的降脂、降压，根据危险分层定期进行个体化管理和生活方式干预（合理膳食、规律锻炼、戒烟戒酒等），从心理健康、社会经济因素等多维度管理慢性疾病患者[70,71]。

总而言之，RA合并血脂异常患者的综合管理以炎症控制为关键基础，以血脂和其他心血管危险因素管理为中心，通过多学科协作和个体化干预方式，实现长期心血管健康和RA疾病缓解的双重达标。临床管理的关键步骤为患者识别、风险分层、多学科联合干预及随访监测等（图2），以规范和优化临床决策路径。

5 总结

血脂异常是RA最常见的共病之一，也是一种特殊的临床与代谢特征，因此其给RA患者心血管风险的防控带来更多挑战。近年来，炎症与脂代谢紊乱之间复杂的相互作用使血脂异常及RA患者的心血管事件发生更为密切相关，炎症因子作用于脂代谢相关酶、受体使脂质成分异常改变，异常脂质又作用于免疫相关因子而交替激活，反复循环，了解这一机制解读对临床干预及风险分层管理提供理论依据。

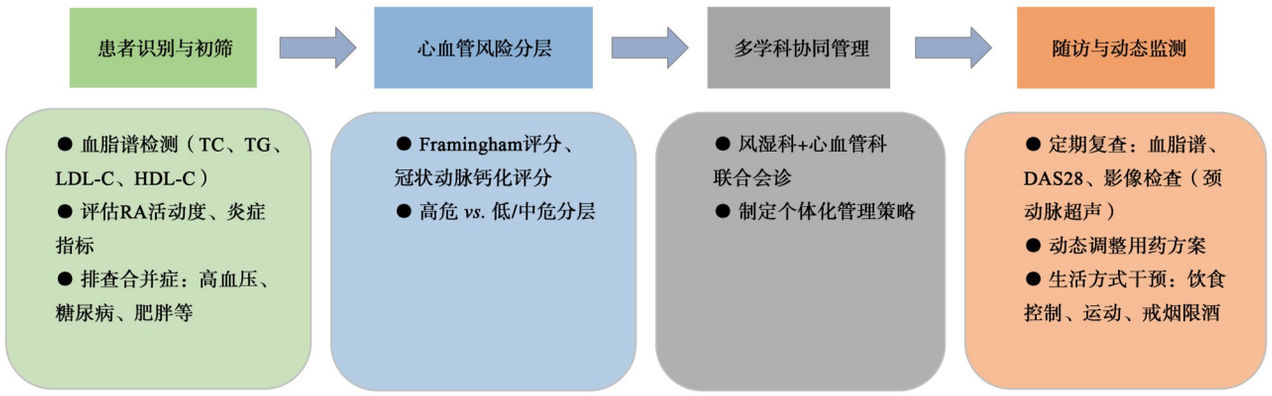

图2　类风湿关节炎合并血脂异常的诊疗流程图

Fig 2　Diagnosis and treatment flowchart for rheumatoid arthritis complicating dyslipidemia

抗风湿药物及生物制剂影响血脂水平各有利弊。一方面可抗炎的药物有利于改善脂代谢，减少动脉粥样硬化风险；另一方面药物升高血脂水平，增加动脉粥样硬化风险。因此平衡抗炎治疗和心血管代谢风险是临床关注点。专家共识亦强调在治疗风湿关节炎同时关注血脂水平变化、心血管风险评估，及时调整治疗方案，全面管理。

血脂异常筛查和心血管风险评估是风湿病患者临床管理中不可忽视的部分，风湿病患者的膳食控制、规律运动、体重管理、戒烟戒酒等生活方式管理也应该是风湿病患者临床管理的一部分，多学科团队的工作模式有助于风湿病患者的炎症水平以及代谢异常的控制，改善患者的整体健康状态和结局。

未来对炎症与脂质互作机制的研究将对发现新的治疗靶点和生物标记，个体化和精准治疗起到推动作用。随着组学和人工智能的应用，对血脂异常的风险预测、早期干预将变得更加科学有效。特殊人群和不同遗传背景的管理策略优化将成为研究热点。总体而言，血脂异常已成为影响类风湿关节炎患者心血管预后的重要因素。平衡炎症控制和代谢管理、加强动态监测、综合干预是目前临床工作的重点，未来唯有在持续的科研创新、多学科合作的背景下才能不断改善RA患者的心血管健康和生活质量。

作者贡献度说明：

任琦：文献梳理与论文撰写、绘制机制示意图、诊疗流程图；李国森、江晓霁：文献检索与整理；邹庆华、李景怡：文稿审核及校对；钟兵：提供研究思路、框架搭建、指导论文撰写、修改指正。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1　GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators, Black RJ, Cross M, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Rheumatol, 2023, 5(10): e594-e610.

2　Santos-Moreno P, Rodríguez-Vargas GS, Martínez S, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease, and metabolic syndrome in adult rheumatoid arthritis patients: Current perspectives and clinical implications [J]. Open Access Rheumatol, 2022, 14: 255-267.

3　Drosos AA, Venetsanopoulou AA, Pelechas E, et al. Exploring cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. Eur J Intern Med, 2024, 128: 1-9.

4　Coskun Benlidayi I. Exercise therapy for improving cardiovascular health in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2024, 44(1): 9-23.

5　Arvizu-Rivera RI, Cardenas-de la Garza JA, Gonzalez-Gonzalez V, et al. Comorbidities in Mexican Mestizo patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study of 523 patients in a preventive cardio-rheumatology clinic [J]. Reumatol Clin (Engl Ed), 2025, 21(2): 501813.

6　Zheng DC, Hu JQ, Mai CT, et al. Liver X receptor inverse agonist SR9243 attenuates rheumatoid arthritis *via* modulating glycolytic metabolism of macrophages [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(11): 2354-2365.

7　Lei Q, Yang J, Li L, et al. Lipid metabolism and rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190607.

8　Wilkinson MJ, Shapiro MD. Immune-mediated inflammatory diseases, dyslipidemia, and cardiovascular risk: A complex interplay [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(12): 2396-2406.

9 Bagheri-Hosseinabadi Z, Moadab F, Abbasifard M. Prevalence and contributing factors of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients[J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24(1): 140.

10 Alghofaili N, Ismail S, Aladnani A, et al. Demographic and clinical associations of autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients: Insights from a tertiary care hospital in Saudi Arabia from 2019 to 2023[J]. SAGE Open Med, 2024, 12: 20503121241283335.

11 Burli AP, Dave M. Clinical & demographic profile and prevalence of metabolic syndrome among patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(4): 11-12.

12 Behl T, Kaur I, Sehgal A, et al. The lipid paradox as a metabolic checkpoint and its therapeutic significance in ameliorating the associated cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9505.

13 Yan J, Yang S, Han L, et al. Dyslipidemia in rheumatoid arthritis: The possible mechanisms[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1254753.

14 Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular risk assessment and therapeutic implications in rheumatoid arthritis[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(5): 878-890.

15 Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: The dark horse of the augmented cardiovascular risk[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(8): 1181-1191.

16 Kononoff A, Elfving P, Pussinen P, et al. Association of rheumatoid arthritis disease activity and antibodies to periodontal bacteria with serum lipoprotein profile in drug naive patients[J]. Ann Med, 2020, 52(1-2): 32-42.

17 Raadsen R, Dijkshoorn B, van Boheemen L, et al. Lipid profile and NT-proBNP changes from pre-clinical to established rheumatoid arthritis: A 12 years follow-up explorative study[J]. Joint Bone Spine, 2024, 91(3): 105683.

18 Akiyama M, Mawatari T, Nakashima Y, et al. Prevalence of dyslipidemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis and effects of atorvastatin treatment[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(11): 1867-1875.

19 吴琦, 蔡月明, 何娟, 等. 血脂异常与类风湿关节炎肺间质病变的相关性分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(6): 982-992.
Wu Q, Cai YM, He J, et al. Correlation between dyslipidemia and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. J Peking Univ (Health Sci), 2023, 55(6): 982-992.

20 Xu C, Ezzi SH, Zou X, et al. The role of TNF in metabolic disorders and liver diseases[J]. Cytokine, 2025, 190: 156933.

21 Paskova U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoidarthritis[J]. Ceska Slov Farm, 2019, 68(6): 219-228.

22 Wang Y, Ruan YQ, He LJ, et al. PPARγ functional deficiency expedited fatty acid utilization in the liver: A foundation of inflammatory adipokine-induced hypolipemia in rheumatoid arthritis[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2024, 7(12): 3969-3983.

23 Charles-Schoeman C, Wang J, Shahbazian A, et al. Suppression of inflammatory arthritis in human serum paraoxonase 1 transgenic mice[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16848.

24 Kim D, Chung H, Lee JE, et al. Immunologic aspects of dyslipidemia: Acritical regulator of adaptive immunity and immune disorders[J]. J Lipid Atheroscler, 2021, 10(2): 184-201.

25 Baidzajevas K, Hadadi E, Lee B, et al. Macrophage polarisation associated with atherosclerosis differentially affects their capacity to handle lipids[J]. Atherosclerosis, 2020, 305: 10-18.

26 Mangge H, Prüller F, Schnedl W, et al. Beyond macrophages and T cells: B cells and immunoglobulins determine the fate of the atherosclerotic plaque[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4082.

27 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.

28 Natami M, Hosseini SM, Khaleel RA, et al. The role of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammatory arthritis: A therapeutic strategy[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2024, 170: 106798.

29 Calder PC. *n*-3 PUFA and inflammation: From membrane to nucleus and from bench to bedside[J]. Proc Nutr Soc, 2020, 79(4): 404-416.

30 Triaille C, Tilman G, Sokolova T, et al. Disease activity drives transcriptomic heterogeneity in early untreated rheumatoid synovitis[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(12): 1538-1546.

31 Wang Z, Xu J, Mo L, et al. The application potential of the regulation of Tregs function by irisin in the prevention and treatment of immune-related diseases[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 3005-3023.

32 Xie Y, Feng SL, Mai CT, et al. Suppression of up-regulated LXRα by silybin ameliorates experimental rheumatoid arthritis and abnormal lipid metabolism[J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153339.

33 Dominguez-Luis MJ, Castro-Hernandez J, Santos-Concepcion S, et al. Modulation of the K/BxN arthritis mouse model and the effector functions of human fibroblast-like synoviocytes by liver X receptors[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(11): e2451136.

34 Schilcher I, Stadler JT, Lechleitner M, et al. Endothelial lipase modulates paraoxonase 1 content and arylesterase activity of HDL[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 719.

35 Aggarwal G, May-Zhang LS, Yermalitsky V, et al. Myeloperoxidase-induced modification of HDL by isolevuglandins inhibits paraoxonase-1 activity [J]. J Biol Chem, 2021, 297(3): 101019.

36 Zaragoza-García O, Guzmán-Guzmán IP, Moreno-Godínez ME, et al. PON-1 haplotype (− 108C>T, L55M, and Q192R) modulates the serum levels and activity PONase promoting an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(2): 741-752.

37 Razmjou AA, Wang JM, Shahbazian A, et al. Suppressed paraoxonase-1 activity associates with elevated oxylipins and the presence of small airways disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2022, 42(1): 75-82.

38 Razmjou AA, Kremer JM, Pappas DA, et al. Disease response in rheumatoid arthritis across four biologic therapies associates with improvement in paraoxonase-1 activity and oxylipins[J]. RMD Open, 2024, 10(4): e004829.

39 Charles-Schoeman C, Hyde C, Guan S, et al. Relationship between paraoxonase-1 genotype and activity, and major adverse cardiovascular events and malignancies in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib [J]. J Rheumatol, 2023, 50(12): 1573-1580.

40 Kong CY, Wang CL, Niu KJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in eastern China-A hospital based study[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(9): 1121-1126.

41 Bahap-Kara M, Sariyildiz E, Zengin HY, et al. Prospective assessment of glucocorticoid toxicity in rheumatology practice: A focus on the glucocorticoid toxicity index [J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(3): 1010-1018.

42 Han Y, Li L, Yuan X. et al. 11β-HSD1 inhibitor alleviates lipid metabolism disorder by activating the AMPK signaling pathway[J]. Sci Rep, 2025, 15: 41968.

43 Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(12): 3675-3683.

44 Ahmed S, Jacob B, Carsons SE, et al. Treatment of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: A complex challenge with increased atherosclerotic risk [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021,15(1): 11.

45 Jiang X, Wang W, Lei L, et al. Antirheumatic drug leflunomide attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism and endothelial dysfunction *via* DHODH/AMPK signaling pathway[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(10): 3725-3741.

46 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.

47 Hassan S, Milman U, Feld J, et al. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in rheumatic diseases: An analytical cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2016,18(1): 261.

48 Kwon I, Choi N, Shin JH, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor treatment on lipid profiles in Korean patients with ankylosing spondylitis [J]. J Rheum Dis, 2024, 31(1): 41-48.

49 Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis [J]. Atherosclerosis, 2013, 229(1): 174-181.

50 Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(Suppl 5):v38-v47.

51 Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: A maturing paradigm[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(9): 513-523.

52 Koh JH, Lee BW, Kim WU. Changes in the cholesterol profile of patients with rheumatoid arthritis treated with biologics or Janus kinase inhibitors[J]. J Rheum Dis, 2023, 30(4): 234-242.

53 Czókolyová M, Hamar A, Pusztai A, et al. Effects of one-year tofacitinib therapy on lipids and adipokines in association with vascular pathophysiology in rheumatoid arthritis[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1483.

54 Paolino G, Valenti M, Carugno A, et al. Serum lipids alterations in patients under systemic JAK inhibitors treatments in dermatology: Clinical aspects and management[J]. Medicine (Baltimore), 2025, 61(1): 54.

55 Hassan W, Ding L, Gao RY, et al. Interleukin-6 signal transduction and its role in hepatic lipid metabolic disorders[J]. Cytokine, 2014, 66(2): 133-142.

56 Mir MM, Jeelani M, Alharthi MH, et al. Unraveling the mystery of insulin resistance: From principle mechanistic insights and consequences to therapeutic interventions[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2770.

57 Hakobyan K, Acob T, Aleksanyan M, et al. Evaluating the usage of Janus kinase inhibitors in rheumatology and its impact on cardiovascular risk[J]. Cureus, 2024, 16(7): e65591.

58 González-Meléndez A, Fred-Jiménez RM, Arroyo-Ávila M, et al. Incident arterial vascular events in a cohort of Puerto Ricans with rheumatoidarthritis[J]. SAGE Open Med, 2020, 8: 2108030844.

59 Ruscitti P, Di Muzio C, Conforti A, et al. Cardiometabolic multimorbidity may identify a more severe subset of rheumatoidarthritis, results from a "real-life" study[J]. Medicine (Baltimore), 2022,102(14): e33362.

60 Kuriya B, Akhtari S, Movahedi M, et al. Statin use for primary cardiovascular disease prevention is low in inflammatory arthritis[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(8): 1244-1252.

61 Raadsen R, Hansildaar R, van Kuijk AWR, et al. Male rheumatoid arthritis patients at substantially higher risk forcardiovascular mortality in comparison to women[J]. Semin Arthritis Rheum, 2023, 62: 152233.

62 Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, et al. Factors of progression and occurrence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. Kardiologiia, 2021, 61(1): 12-21.

63 Mandel A, Schwarting A, Cavagna L, et al. Novel surrogate markers of cardiovascular risk in the setting of autoimmune rheumatic diseases: Current data and implications for the future[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 820263.

64 Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Jimenez Nuñez FG, et al. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2483.

65 Kasher M, Freidin MB, Williams FM, et al. Glycoprotein acetyls is a novel biomarker predicting cardiovascular complications in rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5981.

66 Al-Maini M, Maindarkar M, Kitas GD, et al. Artificial intelligence-based preventive, personalized and precision medicine forcardiovascular disease/stroke risk assessment in rheumatoid arthritis patients: A narrative review[J]. Rheumatol Int, 2023, 43(11): 1965-1982.

67 Konstantonis G, Singh KV, Sfikakis PP, et al. Cardiovascular disease detection using machine learning and carotid/femoralarterial imaging frameworks in rheumatoid arthritis patients[J]. Rheumatol Int, 2022, 42(2): 215-239.

68 吴滔, 邹耀威, 马剑达, 等. 类风湿关节炎患者非酒精性脂肪性肝病的特征及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2022,56(5):574-582.
Wu T, Zou YW, Ma JD, et al. The characteristics of non-alcoholic fatty liver disease and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis[J]. Chin J Prev Med, 2022, 56(5): 574-582.

69 Guła Z, Łosińska K, Kuszmiersz P, et al. A comparison of comorbidities and their risk factors prevalence across rheumatoidarthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis with focus oncardiovascular diseases: Data from a single center real-world cohort[J]. Rheumatol Int, 2024, 44(12): 2817-2828.

70 Baghdadi LR, Alhassan MK, Alotaibi FH, et al. Anxiety, depression, and common chronic diseases, and their association with social determinants in Saudi primary care[J]. J Prim Care Community Health, 2021, 12: 627226741.

71 Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, et al. Cardiovascular health worsening in patients with autoimmune rheumatologicaldiseases during the COVID-19 pandemic[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(10): 2677-2690.

[本文编辑] 陈思润