

老年类风湿性关节炎治疗进展

王鑫, 赵琴, 邓肇达, 王晓元, 张思功, 沈海丽
(兰州大学第二医院风湿免疫科, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 老年类风湿性关节炎患者在选择 NSAIDs 药物时, 需评估老年患者的危险因素。目前研究热点多集中于生物制剂治疗, 老年患者使用生物制剂时应更多关注其感染的风险。传统中医药方案疗效确切, 尤以雷公藤为突出, 应开展大型关于中西医治疗老年类风湿性关节炎临床试验精确用药策略。老年患者更易合并心血管疾病、间质性肺病等共存病, 治疗共存病同时也可控制类风湿本身疾病活动。老年类风湿性关节炎与其他年龄发病类风湿性关节炎一致, 也需要“达标治疗”, 以疾病完全缓解及降低疾病活动度为目标, 但由于老年类风湿性关节炎的发病及临床特点及治疗策略与其他年龄发病类风湿性关节炎不同, 因此其达标治疗理念可能也会有所不同, 目前临床试验多将老年患者排除在外, 导致相应循证数据缺乏。因此需开展针对老年患者的临床研究, 为临床治疗方案提供依据和指导。

【关键词】 老年人; 类风湿性关节炎; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.06.019

Progress on rheumatoid arthritis in elderly WANG Xin, ZHAO Qin, DENG Zhao-da, WANG Xiao-yuan, ZHANG Si-gong, and SHEN Hai-li. Department of Rheumatology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

ABSTRACT During choosing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), risk factors should be evaluated in elder patients with rheumatoid arthritis. The present study focused on biological therapies, and elderly patients should be more concerned about the risk of infection when used it. Traditional Chinese medicine has advantages of obvious curative effect, especially for tripterygium wilfordii, large clinical trial on western and Chinese medical accurate drug strategies for old patients with rheumatoid arthritis. Old patients are easier to suffer from cardiac diseases and interstitial lung disease, rheumatoid arthritis could be controlled along with the treatment for coexistent disease. The incidence of rheumatoid arthritis in old patients is the same with other RA, and need to treat to target based on the aim of relieve pain and reduce activity of diseases, while the clinical characteristic and treatment target in elder patients with rheumatoid arthritis were not similar with other aged patient, so treatment standard target would vary with aging. Resent clinical studies excluded old patients, lead to lack of evidence-based medicine data. Clinical study for elder patients with rheumatoid arthritis are energetically carrying out, and could provide base and guide for clinical treatment.

KEYWORDS Aged; Rheumatoid arthritis; Treatment

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(6): 576-580 www.zggszz.com

老年发病的类风湿性关节炎 (Elderly onset rheumatoid arthritis, EORA) 通常定义为发病年龄在 60 岁及以后的类风湿性关节炎, 区别于青年发病类风湿性关节炎 (Younger onset rheumatoid arthritis, YORA)。随着年龄增长, 类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 发病率在 65 岁及以后的人群中达到第二高峰^[1], EORA 在所有类风湿关节炎中比例达到 10%~33%^[2]。60% 的 RA 患者自患病起 2 年内出现影像学可见骨破坏, 关节严重破坏的患者几乎丧

失劳动力, 这给社会带来巨大经济负担, 而 EORA 常合并骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 以及如高血压、糖尿病等共存病, 使治疗相对更难, 经济负担更重, 因此明确 EORA 的治疗策略十分必要。临床实践中已证实 EORA 患者实现结构功能缓解、低疾病活动度的目标是可行的^[3]。本文对 EORA 治疗研究进行综述, 为临床选择 EORA 治疗方案提供理论支持。

1 非药物康复治疗

康复锻炼治疗在 EORA 治疗中起到辅助作用, 主要包括运动、理疗、矫形器等。适用于早中期关节保护的患者, 以及中晚期术后关节功能恢复的患者。康复锻炼因其成本低、简单安全、时间安排灵活, 在老年患者中受到广泛认可。其优势还在于, 适度功能锻炼短期内减少炎症, 明显改善关节症状; 长期锻炼可显著降低 RA 进展, 预防畸形。EORA 易合并多系

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81560267); 兰州大学第二医院内博士科研基金 (编号: ynbskyjj2015-1-14)

Fund program: Supported by National Natural Science Foundation (No. 81560267)

通讯作者: 沈海丽 E-mail: sh1523194@sohu.com

Corresponding author: SHEN Hai-li E-mail: sh1523194@sohu.com

统疾病,运动疗法同时能降低心血管疾病、糖尿病,甚至癌症发生风险,从而降低 EORA 死亡率。但目前尚无治疗 RA 的特效康复方法,需要在规范使用药物的基础上实施。与年轻患者相比,EORA 患者实施作业疗法时,通常不设立统一标准,以患者病前独立能力作为最佳个体化治疗目标。临床实践中应注意,若患者处于急性期,不建议过早进行功能康复锻炼,以休息及辅助性器械固定为主。康复过程中老年患者运动强度不宜过大防止负重大关节损伤。老年 RA 患者康复锻炼至少需要 30 min/d,每周 3~4 d,同时保持体重(BMI 介于 20~25 kg/m²)。有文献^[4]针对老年女性提出日常活动建议,满足至少每日步行/骑行 20 min,或每周运动 1 h。康复全程应与家属沟通配合,调动患者主观能动性,治疗方式尽可能适应老年人自身生活方式,配备必要的老年辅助性器械,将运动作为 EORA 患者生活习惯长期延续,从而提高康复治疗效果。

2 药物治疗

EORA 治疗药物种类与 YORA 类似,主要包括非甾体抗炎药,糖皮质激素,改善病情抗风湿药,生物制剂,中医药等。但临床用药必须考虑患者年龄本身所致的药代动力学改变,老年患者更容易合并其他系统疾病,或正在服用其他药物,这些都会限制临床用药或降低治疗过程中患者依从性。

2.1 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs 类药物是 EORA 一线治疗药物,适用于急性期缓解关节疼痛,老年用药原则是尽量选择半衰期短的 NSAIDs。禁忌证包括:年龄>75 岁、活动性溃疡、消化道出血、既往使用 NSAIDs 出现溃疡穿孔或出血、有心衰或心肌梗死病史等。对于肾衰的老年患者,或正在使用血管紧张素转化酶抑制剂的患者也应避免使用。其优点在于较快控制患者疼痛症状,治疗初期应用能增强老年患者依从性,同时也可起到抗炎作用。NSAIDs 不良反应主要影响 3 个方面,即消化系统、心血管系统及肾脏功能,尤其在老年患者中更易出现。老年人幽门螺旋杆菌检出率大于 70%,采取根除幽门螺旋杆菌治疗可能减轻服药时的胃肠道不良反应^[5];如患者已经合并消化道溃疡可以采用选择性环氧化物酶(cyclooxygenase, COX)-2 抑制剂。所有 NSAIDs 药物均会增加心血管风险,尤其对于高血压患者,服用 NSAIDs(如依托考昔、塞来昔布等)会加重高血压,可避免使用;未服用阿司匹林的低心血管风险患者建议使用萘普生;高心血管风险 EORA,考虑到低剂量阿司匹林对心血管益处,可加用低剂量选择性 COX-2 抑制剂或非选择性

NSAIDs 联合质子泵抑制剂方案^[6],因布洛芬会影响阿司匹林抗血小板作用,此类患者应避免使用。临床上应用 NSAIDs 前应着重询问患者既往消化道溃疡或出血病史,心肌梗死或高血压病史,是否正在使用糖皮质激素或抗凝药物等,评估老年 RA 患者合并的危险因素,选用相应 NSAIDs 药物缓解疼痛及炎症并降低药物不良反应。

2.2 糖皮质激素

糖皮质激素在 EORA 患者治疗方案中作为一线药物。适用于过渡性治疗,常见情况有:开始新的改善病情抗风湿药治疗,低疾病活动度或中/高疾病活动度单用或联用改善病情抗风湿药后仍不能控制病情导致复发^[7]。如 EORA 患者主要表现为单关节反复肿胀,也可以在使用改善病情抗风湿药同时使用关节腔注射糖皮质激素。禁忌证包括:既往胃十二指肠溃疡、心衰、心肌梗死、青光眼、白内障、精神异常病史等。糖皮质激素的优点在于短期内快速显著改善关节疼痛、僵硬症状,甚至可能延缓早期 RA 患者关节结构破坏进展。一项 Meta 分析^[8]表明,口服低剂量激素(泼尼松龙 ≤15 mg/d)在减少关节肿胀疼痛,增加握力方面效果优于 NSAIDs 和安慰剂。但 EORA 应用激素一直受到争议,主要与以下多种不良反应有关:如每日剂量超过 7.5 mg,会增加心衰风险;超过 6 个月的疗程会使糖尿病患病风险增加 2~3 倍;长期应用激素还可能导致骨质疏松^[9]。临床上应用激素治疗 EORA 应注意用量尽可能少(最好不超过 10 mg/d),疗程也应尽可能短。美国临床内分泌协会指南建议,接受糖皮质激素治疗的患者需每日服用 1 500 mg 钙和 800 IU 维生素 D₃,成年女性服用>7.5 mg 强的松均需二磷酸盐(阿仑膦酸 10 mg/d 或利塞膦酸 5 mg/d)超过 3 周的治疗。因此老年 RA 在使用糖皮质激素前需评估疾病活动度及各种潜在风险,使用时尽可能采取低剂量、短疗程方案。

2.3 病症缓解性抗风湿药

目前治疗有超过 19 种传统或生物病症缓解性抗风湿药(Disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs)可供选择,传统 DMARDs 药物地位仍旧十分重要,所有诊断 RA 患者应尽早使用 DMARDs 药物治疗^[10]。2013 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)有关使用传统及生物 DMARDs 治疗 RA 的最新推荐意见仍将传统合成 DMARDs 作为治疗新诊断 RA 患者的惟一一线治疗药物^[3]。

2.3.1 甲氨蝶呤 自 1990 年起,MTX 已成为治疗类风湿性关节炎的一线药物。甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)适用于确诊 RA 后起始治疗的几乎所有患

者,不论疾病活动度及疾病分期。文献中未明确提出 RA 患者使用 MTX 禁忌证,但肾功较差的患者(如肌酐清除率 $<15\text{ ml/min}$),不建议使用^[11]。甲氨蝶呤优点是相比其他 DMARDs 药物起效最快,且有效性不随年龄改变。MTX 不仅能减缓关节影像学破坏进展,甚至可治愈少部分患者骨侵蚀。但单独使用很少达到完全缓解,常联用其他 DMARDs 药物。MTX 的不良反应主要发生在肺脏,其他部位包括胃肠道、肾脏、皮肤、中枢神经系统、血液系统等也可受累,其发生率主要跟患者肾功有关,与年龄本身无关,长期使用也会增大骨质疏松风险的发生率。由于部分老年患者肾功可能不同程度降低,同时长期使用 MTX 会使肾功受损,故 EORA 使用 MTX 较安全剂量为每周 7.5 mg,并且需定期监测肾功。同时老年患者可常规补充叶酸(每周 7.5 mg)减少肝毒性、增强胃肠道稳定性^[6]。

2.3.2 来氟米特 来氟米特 (Leflunomide, LEF) 适用于不能耐受 MTX 的 EORA 患者,可以作为 MTX 的替代药物,但严重肝肾功能受损患者禁忌使用 LEF。LEF 优点在于其适应证及有效性均与 MTX 类似,可达到缓解或降低疾病活动度。使用 LEF 的不良反应可导致部分患者肝酶不同程度的上升,但这种升高通常不需要特殊药物干预会自行恢复正常。老年患者使用也可能导致血压升高,但不能排除年龄相关的血压改变因素。有学者认为联合甲氨蝶呤会增加全血细胞减少的风险,但尚无专门针对老年患者的毒性研究^[12]。临床使用 LEF 应注意从低剂量(10 mg/d 或 20 mg 隔日)开始使用,以预防药物不良反应,同时需要监测并控制血压,定期复查肝功能。

2.3.3 羟氯喹 羟氯喹 (Hydroxychloroquine, HCQ) 单药适用于无不良预后因素,且病程 <24 个月或低疾病活动度的患者。若老年患者先前合并黄斑病变则禁忌使用此药。羟氯喹优点在于毒性较低,耐受性较好,较为安全。由于毒性低于其他 DMARDs 药物,使用 HCQ 仅需每个季度复查肝肾功,故对于老年患者,HCQ 是最常用的单药治疗方案,也是最常与甲氨蝶呤联用治疗的药物。缺点是需要至少 6 周才开始起效,且不能控制影像学进展。羟氯喹的不良反应主要发生在眼部,即黄斑视网膜病变,但此副反应表现与年龄相关的黄斑退行性病变类似,二者较难鉴别。在临床治疗前应注意评估 EORA 眼底情况,剂量不超过 $6.5\text{ mg/kg}\cdot\text{d}$ 时,眼部危险因素较低^[12]。法国眼科医师建议对于有危险因素的患者,每 12 个月进行复查,没有危险因素的患者复查时间可适当放宽至 18 个月。

2.3.4 柳氮磺吡啶 柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine,

SSZ) 适应证与 LEF 类似,替代 MTX 用于无不良预后因素的任何疾病期及任何疾病活动度的 RA 患者。对磺胺类药物过敏者禁忌使用 SSZ。其优点主要在于有效性与 LEF 相同,但毒性低于后者,使用安全性与在 YORA 使用类似。SSZ 起效时间早于 HCQ,且疗效优于 HCQ,故在老年患者中也占有重要地位。缺点为起效时间长,通常需 4~6 周。SSZ 可缓解 EORA 疾病活动度,但减缓影像骨破坏的疗效不确定。SSZ 不良反应可影响消化系统(恶心、腹泻、肝酶升高),中枢神经系统,皮肤光敏感等,通常与年龄无关。由于 SSZ 在 EORA 患者体内半衰期更长,老年患者与年轻患者相比更易发生胃肠道等不良反应,一些临床试验中老年患者常因胃肠道不良反应停用 SSZ 而退出^[13],故临床使用时应注意由少逐渐加量(至 2~3 g/d)治疗,减少不良反应的发生。

2.3.5 联合治疗方案 联合治疗方案适用于较高疾病活动度或者已有影像学表现的 EORA 患者。在联合方案中 MTX 一般作为锚定药物使用^[14],如 MTX 联合 HCQ 或者 SSZ 方案,适用于中高疾病活动度的几乎所有患者,不论病程长短及有无不良预后因素,同时可提高 HCQ 的生物利用度。HCQ 也常作为 EORA 联合方案的选择药物,如 HCQ 联合 SSZ 适用病程 24 个月以内,中高疾病活动度但无不良预后因素的患者;HCQ 联合低剂量糖皮质激素方案,常在血清阴性、非进展性的 EORA 患者中使用。三联方案(SSZ+HCQ+MTX)适用于有不良预后因素的患者,可以处于任何疾病期及任何疾病活动度。对于难治性 EORA,类风湿关节炎治疗策略工作组建议^[13],如果没有新的影像学改变或者低中疾病活动度,可选择添加糖皮质激素或另一种 DMARDs 药物控制病情;一旦难治性患者影像学上出现新的结构破坏,尤其是 RF 及抗 CCP 阳性患者,说明传统 DMARDs 药物对此类患者疗效欠佳,需要选择生物制剂治疗。无论开始联合哪种治疗方案,后续治疗都应根据患者自身反应采取个体化治疗方案调整。

2.4 生物制剂

生物制剂在 EORA 治疗中必不可少,常用类型包括 TNF 抑制剂(依那西普)、IL-1 受体拮抗剂、抗 IL-6 受体单克隆抗体等。生物制剂多适用于既往 DMARDs 方案治疗未能达标,或存在预后不良因素的情况。严重感染,活动性结核等患者禁忌使用生物制剂。生物制剂优点在于部分药物起效早于传统 DMARDs,且肝肾不良反应小。药物有效性几乎不随年龄改变或稍有降低,可改善症状及控制骨侵蚀,且有助于减少糖皮质激素的用量^[15]。最主要缺点是价格昂贵,对于低收入家庭通常不能承受。生物制剂不

不良反应最常见的是皮下注射部位的不良反应,但影响治疗更常见原因是感染,尤其对于 EORA,年龄本身可能是导致感染的重要因素。临床数据表明 TNF 抑制剂增加感染的风险与 MTX 几乎相同,同时使用激素会使感染风险翻倍^[1]。由于使用抗 TNF 方案最易发生严重感染风险的时间是治疗的前 6 个月,在临床应用生物制剂时应早期关注生物制剂感染风险。目前 EORA 应用非 TNF 的生物制剂较少,尚需在 EORA 中开展针对其他类型生物制剂临床试验,进行安全性及有效性评估。

2.5 传统中医药

中医药适用于长期应用 DMARDs 治疗不能耐受不良反应,使用生物制剂不能承受巨大经济负担,或对西药治疗不满意等情况。对中药某些成分过敏的患者禁忌使用。优点是部分中医药在临床实践中疗效确切,毒副作用小。但是单纯中医药汤剂通过医师经验分辨复杂证型针对个体用药,辨证难度大,临床主观性较强,且不同辨证的 RA 对于纯中药治疗反应不一。尽管有文献报道,对于辨证属湿热瘀阻证活动性 RA 患者分别采用纯中药治疗与中药基础上加 MTX 方案,12 个月后双手 X 线评估治疗有效性无明显差异^[16],但尚无大型循证医学证据评估纯中医药疗效。目前相关文献多将中药制剂联合西药作为治疗 EORA 主要方案,其中中药制剂首推雷公藤多苷^[17]。其优点包括具有类似 NSAIDs 药物疗效,能较短的时间内消除炎症,提高患者的生活质量;对于老年患者避开生殖毒性同时具有较好的安全性;可以用于开展大型临床试验等。雷公藤不良反应与传统 DMARDs 相比差异不明显,或有降低。总体讲传统中医药尤其以雷公藤为代表,治疗 RA 疗效独特,越来越受到重视,但仍需开展大型临床研究精确其在 EORA 用药策略,同时在配伍中药中筛选减毒增效成分,充分发挥中药制剂多途径、多靶点的作用。

3 EORA 常见共存病的治疗

类风湿关节炎并不是单一的疾病,在治疗过程中常会合并与年龄相关,与治疗相关或者与 RA 本身相关的共存病,也称为多发病。EORA 常见共存病包括心血管疾病、间质性肺病、肿瘤、骨质疏松等^[18]。随着年龄增加,这些共存病的数量及严重程度都会增加,导致 EORA 死亡率上升。RA 及其共存病均由于免疫紊乱和持续的系统性炎症导致,治疗共存病同时也可能控制 RA 发展,反之亦然。故目前治疗不仅需要关注 RA 本身,更需要多层次、多学科的参与治疗其共存病。

3.1 心血管共存病治疗

RA 患者本身会增加 2 倍患心血管疾病的风险,

戒烟,加强运动,减轻体重,控制 RA 疾病活动度都会降低心血管共存病风险。高血压是需要谨慎控制的危险因素之一。60~80 岁的患者血压应控制在 140/90 mmHg 以下。EORA 推荐使用噻嗪类药物和钙离子拮抗剂降压。EORA 使用利尿剂、ACEI/ARB 类药物降压时需常规检测肾功。80 岁以上患者收缩压控制在 150 mmHg 较为适宜,即使降压效果不是非常乐观,也不建议使用超过 3 种降压药物^[19]。高脂血症是另一个需要控制的危险因素,70~80 岁患者采取以降低低密度脂蛋白(<1 g/L)为目标的二级预防方案,80 岁以上的患者不建议一级预防治疗。RA 患者服用他汀类药物不仅降血脂,也会对 RA 疾病本身产生益处,同时使用 DMARDs 药物也能改善血脂,从而降低 RA 患者动脉粥样硬化及发生心血管事件的风险。

3.2 间质性肺病

间质性肺病(Interstitial lung disease, ILD)更易发生在老年、男性、有吸烟史,RA 高疾病活动度患者,对于出现劳力性呼吸困难和干咳症状的患者需明确是否合并间质性肺病。合并 ILD 后死亡风险较未合并 RA 患者上升 3 倍,及时干预能提高 RA 患者生存率,治疗主要以激素联合免疫抑制剂为主。糖皮质激素起始剂量为 0.5 mg/kg,最大不超过 40 mg/d,与免疫抑制剂联用可适当减量。常用治疗 RA 相关 ILD 的免疫抑制剂是霉酚酸酯、硫唑嘌呤等^[20]。硫唑嘌呤起始剂量 0.5 mg/(kg·d),每 2 周增加 25 mg,至 2~3 mg/(kg·d),最大不超过 200 mg/d。霉酚酸酯起始剂量每次 500 mg,每日 2 次,每 2 周增加 500 mg,至每日 2~3 g。二者不良反应相似,包括胃肠道反应,骨髓抑制,机会感染等。若免疫抑制剂仍不能控制疾病进展,可试用利妥昔单抗,尼达尼布,吡非尼酮,或静脉丙球注射等。目前临床尚需开展大型治疗 EORA 相关 ILD 的临床随机对照试验,以进一步明确循证药物治疗方案。

4 总结与展望

总之,老年类风湿关节炎治疗策略与其他年龄层发病的 RA 不同,在选择 NSAIDs 药物时,需评估老年患者胃肠道、心血管系统危险因素;在使用糖皮质激素时,尽可能短期低剂量应用,并且密切关注不良反应;传统 DMARDs 药物单用或联用需根据患者疾病活动度及有无其他关节外合并症而决定,其中甲氨蝶呤起效最快,在联合治疗中起锚定作用,来氟米特、柳氮磺吡啶对 EORA 有效性与甲氨蝶呤相似,EORA 患者更常用羟氯喹作为单药治疗选择;当前治疗研究热点多集中于扩大生物制剂的使用,但老年患者使用生物制剂时由于感染风险应更多关注其

用药安全。传统中医药治疗作为我国特色,尤其以雷公藤为代表,应开展大型关于中西医结合治疗 EO-RA 临床试验精确其用药策略。EO-RA 更易合并其他系统的共存病,且治疗共存病也会帮助控制类风湿本身疾病活动度,因此治疗 EO-RA 不能单纯围绕类风湿单独一个疾病,而需要多学科、多角度考虑综合方案。

自 2000 年起,“目标治疗”(treat to target, T2T)已逐渐成为许多文献疗效评价标准^[21],即以降低疾病活动度达到临床缓解为目标,同时注重治疗的个体化原则,但实施过程中需要密切随访,才可能使患者更多受益。由于年龄及多系统并发症限制,EO-RA 的发病及临床特点及治疗策略与其他年龄发病 RA 不同,因此其达标治疗理念可能也会有所不同,许多临床试验将老年患者排除在外,使得此类患者循证数据缺乏。因此,临床需联合多学科并根据年龄分层,开展针对老年患者的临床研究,从而使老年 RA 患者的和资料更加安全、有效。

参考文献

[1] Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, et al. Overview of biologic treatments in the elderly[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(3):154-160.

[2] Cho SK, Sung YK, Choi CB, et al. Do patients with elderly-onset rheumatoid arthritis have severe functional disability[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42(1):23-31.

[3] Jin XM, Lee J, Choi NK, et al. Utilization patterns of disease-modifying antirheumatic drugs in elderly rheumatoid arthritis patients [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(2):210-216.

[4] Di GD, Bottai M, Askling J, et al. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women; a population-based prospective study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:30.

[5] Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, et al. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis; an update[J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(10):809-822.

[6] Soubrier M, Mathieu S, Payet S, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(4):290-296.

[7] Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, et al. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis; a prospective cohort study (CRANE) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(5):798-807.

[8] Wollenhaupt J. Inflammatory rheumatic diseases in the elderly: rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica [J]. *Internist (Berl)*, 2012, 53(9):1020-1027.

[9] Soubrier M, Tatar Z, Couderc M, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly in the era of tight control[J]. *Drugs Aging*, 2013, 30(11):863-869.

[10] Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis

treatment recommendations[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(7):685-713.

[11] Kondo Y, Yokosawa M, Kaneko S, et al. Rheumatic joint diseases in the elderly[J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72(10):1780-1784.

[12] Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient[J]. *Clin Geriatr Med*, 2005, 21(3):649-669.

[13] Villa-Blanco JJ, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy[J]. *Drugs Aging*, 2009, 26(9):739-750.

[14] Calabrese LH, Calabrese C, Kirchner E. The 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis should include new standards for hepatitis B screening; comment on the article by Singh et al[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(5):1314-1315.

[15] Sugihara T, Harigai M. Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis; current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Drugs Aging*, 2016, 33(2):97-107.

[16] 周新尧, 王雷, 余卫, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎 1 年后双手 X 线变化临床观察[J]. *中国骨伤*, 2011, 24(12):992-996.

ZHOU XY, WANG L, YU W, et al. One-year evaluation of radiographic progress in patients with rheumatoid arthritis treated by Qingre Huoxue decoction [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2011, 24(12):992-996. Chinese with abstract in English.

[17] 陈伟, 逯卓卉, 韦登明, 等. 老年类风湿关节炎临床特征分析及中西医结合治疗进展[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 6:1519-1521.

CHEN W, LU ZH, WEI DM, et al. Analysis of clinical feature and treatment progress of traditional Chinese medicine and modern medicine in elderly onset rheumatoid arthritis [J]. *Zhongguo Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2016, 6:1519-1521. Chinese.

[18] van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17:184.

[19] Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, et al. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset; a 10-year observational cohort study [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(12):1958-1966.

[20] Aparicio IJ, Lee JS. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases; unresolved issues [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(3):468-476.

[21] 侯勇, 赵岩. 类风湿关节炎的诊断和治疗进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8(2):8-10.

HOU Y, ZHAO Y. Progress on diagnosis and treatment for rheumatoid arthritis [J]. *Shi Yong Yi Yuan Lin Chuang Za Zhi*, 2011, 8(2):8-10. Chinese.

(收稿日期:2016-07-11 本文编辑:李宜)