

类风湿关节炎与抑郁症共病的研究进展

孙佳宁, 崔轶霞

(延安大学附属医院 风湿免疫科, 陕西 延安 716000)

摘要: 随着生物—心理—社会医学模式的广泛推行, 心理社会因素在躯体疾病的作用日益显著。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种侵蚀关节滑膜的慢性炎症, 此病有起病急、进展迅速、病程迁延不愈等特点, 患者生理、心理长期受到不良影响, 极易并发抑郁症。随着各项研究的深入, RA 释放的炎症因子、下丘脑—垂体—肾上腺轴的激素等也影响着患者的抑郁状况, 然而, 抑郁症能激发免疫因子与炎症因子的释放, 对 RA 的疾病活动度、疼痛程度有不同程度的影响, 进一步加重抑郁症状, 影响预后。评估患者抑郁状况及对抑郁症合理的治疗, 有助于延缓 RA 的疾病进展及预后。

关键词: 关节炎; 类风湿; 抑郁症; 共病

中图分类号: R593.22 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2023)07-0663-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2023.07.014

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性对称性多关节炎为主要表现的自身免疫性疾病, 其病理特点是持续的滑膜炎及关节的骨破坏。该病的高致残率、关节肿痛、僵硬、活动障碍及畸形给患者的心理、生理、社会活动和日常生活带来了极大的负面影响。该病病程的冗长及长期药物治疗还给患者和家庭带来严重的经济负担, 继而加重了患者的心理及生活压力。

流行病学调查结果显示, 普通人群抑郁症患病率约为 6%^[1], 但 RA 患者的抑郁症患病率高达 65%^[2]。相关研究^[3]表明, RA 与抑郁症的关系是双向的, RA 患者的抑郁症患病几率增加, 相应的, 抑郁症患者 RA 的患病几率也会有所增加, 这可能与炎症因子的作用有关。本文描述了 RA 与抑郁症共病的研究进展, 并着重讲解 RA 与抑郁症的相互作用。

1 RA 患者合并抑郁症状

国外调查^[4]表明, 3920 例欧洲 RA 患者中, 抑郁症是最常见的共病, 约 15%。国外某研究报告^[5], RA 患焦虑、抑郁等负面情绪的患病率远远高于健康人, 约 66% 的 RA 患者伴发抑郁症, 而处于焦虑症状的患者高达 70%。杨春军等^[6]检索我国成人 RA 患者抑郁的相关文献, 通过 Meta 分析研究 4830 例样本, 发现国内 RA 患者抑郁症发病率高达 44.7%。亚组分析结果显示女性 RA 患者抑郁率高于男性, 中西部地区抑郁率高于东部地区, 使用老年抑郁量表检出的抑郁率高于其他量表检出率。

2 抑郁症对 RA 的影响

抑郁症会加重 RA 的疾病活动并对其造成负面影响, 且会加剧 RA 患者的疼痛程度、恶化疾病、增加死亡率和降低依从性。

2.1 抑郁症与 RA 患者活动障碍的相关性 RA 是一种慢性关节炎症, 其本身就可导致关节活动受限。国外一项报告^[7]显示, 43.2% 的成年人因关节炎导致活动障碍。有研究^[8-9]强调, 关节炎和抑郁症患者的活动障碍程度超过了单纯将关节炎和抑郁症相关的活动障碍相结合所预期的水平。尽管所有类型的关节炎活动障碍都与抑郁症相关, 但在 RA 患者中, 抑郁症被发现和活动障碍显著相关^[10]。RA 患者的疼痛程度不止与炎症和关节损伤有关, 由于抑郁导致的非炎症性疼痛, 如纤维肌痛、机械性疼痛和神经性疼痛也会影响其疼痛程度^[11]。研究^[12]表明, 与单独患有关节炎的患者相比, 关节炎和抑郁症共病的患者会更少的参加体育活动, 从而导致加重活动障碍。

2.2 抑郁症与 RA 患者死亡率的相关性 抑郁症患者的死亡率远远高于非抑郁症患者。国外一项研究^[13]通过 Meta 分析比较了抑郁症患者和非抑郁症患者的死亡风险。研究人员从 35 个国家的 293 项研究中收集了近 180 万例 18 岁以上的成年人, 患有抑郁症的成年人死亡风险更高。国外一项研究中^[14], 对患有关节炎、糖尿病或癌症个体(年龄 ≥ 40 岁)的自杀意念进行了比较研究, 患有关节炎者的自杀意念(5.6%)高于患有癌症的患者(5.1%), 排除综合风险因素如病程、饮酒、收入及疼痛等影响后, 抑郁症与 RA 共病的患者较非抑郁症 RA 患者自杀风险最

大。戴微微等^[15]研究表明,RA患者抑郁发生有普遍性,且自杀风险比例高,抑郁评分与自杀风险呈正相关。

2.3 抑郁症与RA患者依从性的相关性 研究^[16]表明,抑郁症会降低药物治疗的依从性。抑郁症影响药物治疗的依从性最主要的原因是由于患者对RA导致的活动障碍产生的消极观念^[17]。此外,伴有抑郁症的RA患者更加难以承受疼痛、疲劳和活动障碍所带来的负面情绪,导致社交及运动的减少,随后,身体健康程度及功能的下降会造成情绪的困扰和沮丧的情绪,从而加重抑郁^[18]。抑郁影响RA疾病的活动、用药时间和治疗结果,从而影响RA疾病的进展过程。这些变化导致预后不佳,因此,解决抑郁症以改善RA预后和减少影响RA治疗有效性非常重要^[19]。

2.4 抑郁症与RA患者经济负担的相关性 有证据^[20]表明,抑郁症患者较非抑郁症患者使用更多的医疗服务,医疗成本更高。抑郁可能加重关节炎的相关症状,增加昂贵治疗方案的需求^[21]。此外,患有关节炎和抑郁症的患者可能对药物的依从性较差,从而导致成本更高。因此,抑郁症可能会增加关节炎患者住院、门诊、处方药和急诊费用^[22]。

3 RA对抑郁症的影响因素

3.1 炎症因子 RA的发病机制是由多种炎症因子导致的,其中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF)的促炎作用与其他细胞因子包括白细胞介素-1 (interleukin, IL)、IL-6、IL-8和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-stimulating factor, M-CSF)的功能在RA的发病机制中至关重要^[23]。有研究^[24]表明,RA在晨起时加重是由于炎症细胞因子(IL-6, TNF- α)和糖皮质激素的昼夜节律。细胞因子IL-1、IL-6和TNF- α 向大脑传递信号,扰乱神经完整性,使血脑屏障变得不完整,且还可通过神经元中的单胺转运体对去甲肾上腺素、多巴胺和血清素功能产生影响,通过影响黑质纹状体通路及中皮质通路干扰注意力和短期记忆,导致“认知疲劳”^[25]。

在过去的二三十年里,有研究^[26]表明,抑郁症是一种与炎症相关的疾病。慢性炎症损害患者对压力的正常应对能力,其不仅会加重RA,也可能导致抑郁。RA患者的某些细胞因子处于长期升高的状态,如IL-1b、TNF- α 和IL-6,在抑郁或焦虑患者中,IL-1、IL-6、C反应蛋白(c-reactive protein, C-RP)和TNF- α 水平也有所升高^[27]。研究^[28]表明,慢性疾病期间炎症增加的患者比一般人群更易患抑郁症,如包括多发性硬化症、风湿病、哮喘和过敏在内的自身

免疫性疾病,均有较高比例的神经精神症状及抑郁症。此外,癌症患者伴有炎症细胞因子升高^[29],近50%的患者出现抑郁,同样,艾滋病^[30] (acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者的炎症因子的增加,特别是干扰素- α (interferon, IFN)产生增加,多出现神经、精神并发症,经常抑郁。以上数据表明,慢性疾病期间炎症细胞因子升高,可能导致抑郁症发生率升高。

在RA中,C-RP是疾病活动性的一个强有力的指标,高水平的C-RP通过抑制大脑皮层的功能而诱导快感缺乏^[31]。脑脊液中IL-6水平升高与血清素代谢物的减少有关,而血清素代谢物的减少会导致抑郁,IL-6水平升高持续6个月以上,会在抑郁症的发生中起重要作用,导致自杀企图增多^[32]。在患有炎症性疾病的儿童中,早期C-RP、白细胞和IL-6升高,会导致其受到永久性的影响,成年后患抑郁症的风险可能较高^[33]。在RA中,炎症标志物包括C-RP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和促炎细胞因子TNF- α 、IL-1、IL-6和IFN- α 水平升高,这种炎症水平的升高被认为是增加抑郁风险的生物印记^[34]。

3.2 药物

3.2.1 糖皮质激素对抑郁的影响 众多研究表明^[35],抑郁与患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能障碍,皮质醇节律性被干扰及血浆、脑脊液、尿液、唾液及头发样本中皮质醇水平升高有关。Qin等^[36]研究表明,当生物体承受压力时,皮质醇会调动能量储存并调节免疫系统,为战斗或逃跑做好准备,长期糖皮质激素治疗会对猕猴的应激反应造成严重损害,包括急性和慢性HPA反应。在这项研究中,长期接受糖皮质激素治疗的猕猴脑脊液中多巴胺水平下降,这导致它们对蔗糖溶液的偏好降低,这是快感缺乏的表现。长期糖皮质激素治疗会导致体重增加及脂肪重新分配,在猕猴体重还未明显增加时,其抑郁症状已经表现的十分明显。相关数据^[37]表明,长期糖皮质激素治疗会导致抑郁。

3.2.2 生物DMARDs对抑郁的影响 目前,对于RA的治疗主要是控制炎症、缓解肿胀和疼痛等症状,尽量减少关节损伤,提高预后。这种治疗可能包括止痛药、抗炎药、皮质类固醇和抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs),目前可分为传统的DMARDs,如甲氨蝶呤和来氟米特和生物制剂,如TNF拮抗剂^[38]。生物制剂对疾病的缓解率明显高于传统的DMARDs药

物,但由于生物制剂会导致严重感染及提高淋巴增生性疾病发作风险,所以生物制剂仍需谨慎使用^[39]。

国外一项研究^[40]对105例服用不同药物治疗类风湿的患者进行了HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)问卷调查,该问卷分为2个亚量表,其中7个条目评定焦虑(A),7个条目评定抑郁(D),焦虑与抑郁2个分量表的分值划分为:0~7分为阴性;8~10为轻度;11~14分为中度;15~21分为重度^[41]。发现使用生物制剂和羟氯喹的患者表现出更多的焦虑迹象和症状,高于平均值,其次是使用甲氨蝶呤者,最后是使用来氟米特治疗者,他们表现出的焦虑迹象最少。在抑郁症筛查中,除甲氨蝶呤及羟氯喹组外,其余组HADS评分的差异均有统计学意义。在差异有统计学意义的组中,使用来氟米特的患者评分的平均值最低,而使用生物制剂的患者评分的平均得分最高。

有研究^[42]显示,与来氟米特治疗组比较,甲氨蝶呤组表现出更大的焦虑和抑郁。使用甲氨蝶呤治疗的患者与使用来氟米特的患者相比理论上症状更少及病程更短的,但甲氨蝶呤组在抑郁及焦虑量表都有更高的分数,因此患者的抑郁程度与疾病持续时间和严重程度也有一定关系,但不是单一因素导致的。尽管各组间分数比较,差异有统计学意义,但所有组的得分都高于普通人群。

3.3 疼痛 疼痛的传统定义来自于“国际疼痛研究协会”。将其定义为“与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪体验,或是以这种损伤来描述的感受”^[43],这种宽泛的定义反映了疼痛的多维性,它是主观的,包含了情绪相关的因素,且可在没有实际组织损伤的情况下发生。同时,重要的是要认识到在如何定义疼痛方面存在不同的观点。目前,疼痛评估量表包括简单且快速地单维度疼痛评估方法,如视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS),还有通用的多方面的评估工具,如麦吉尔疼痛问卷(获取成人人群中疼痛的不同方面的信息)^[44],以及有特定疾病的疼痛评估工具,如类风湿关节炎患者疼痛评估量表(rheumatoid arthritis pain scale, RAPS)^[45](获得与RA患者最相关的疼痛信息)。临床中,最常用的是VAS评分,其是使用一条长约10 cm的游动标尺,标有10个刻度,两端分别为“0”和“10”,0分表示无痛,10分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。患者在最能代表其疼痛程度的点画一条垂直于VAS的线。VAS评分已被证明在RA患者中具有较高的可靠性。虽然疼痛VAS很易评分和解释,但由于它是一种单一的测量方法,尚不能

完全捕捉疼痛的多维本质。

何佳莉等^[46]收集了130例RA患者的相关资料,轻、中、重度疼痛患者分别占5.4%(7/130)、30.8%(40/130)和63.8%(83/130),RA患者的疼痛与抑郁障碍呈正相关($r=0.393$, $P<0.05$),在本次调查中,重度疼痛者抑郁障碍明显高于中度疼痛者,说明RA患者的疼痛与抑郁障碍相关,抑郁障碍程度越重,疼痛严重程度越重^[47]。RA患者疼痛程度与抑郁程度密切相关,疼痛可加重患者的抑郁程度,同时患有抑郁症的患者对疼痛的感知更加敏感。

4 抑郁症治疗的重要性

抑郁症长期以来一直被风湿病学界视为RA的“共病”。英国1项研究^[48]表明,重度抑郁患者患RA的风险比非重度抑郁患者增加了38%,该研究还表明,与未使用抗抑郁药物的重度抑郁患者相比,使用抗抑郁药物的重度抑郁患者罹患RA的风险较低。

研究^[49]表明,主动向患者提供类风湿关节炎的疾病知识,指导其配合治疗,加强功能锻炼,使其能以积极的心态面对疾病,避免或减少发病的危险因素,加强有效的药物指导。抑郁症治疗不仅有助于精神健康,还能减轻抑郁症对RA疾病进展的负面影响^[50],因此,抑郁症的治疗也是RA治疗的重要目标。

RA与抑郁症共病时,对于抑郁症的联合治疗的疗效优于单一的RA传统治疗。抑郁症的联合治疗,同时还可恢复患者的心理健康,改善其对疼痛的感知,促进RA病情恢复,提高患者的生存质量,增加患者依从性。

5 小结

由于免疫系统及炎症因子的介导及众多因素的影响,RA与抑郁症有双向性,RA会提高患抑郁症的风险,抑郁症亦会加重RA的病情。RA与抑郁症共病会导致患者服药依从性降低及生活质量下降。临床医生需对RA与抑郁症的双向关系有正确认识,及时发现问题,以改善这类患者的预后。抑郁症和RA之间的双向关系,更好地体现了生物-心理-社会医学模式的重要性,突出了整合身心健康服务的必要性。

本文中也提到当RA与抑郁症共病时,对于抑郁症的治疗的重要性。在使用抗风湿药物的同时辅以抗抑郁药物治疗及认知行为治疗,可以更好地缓解RA与抑郁症共病患者的疼痛程度,并增进其病情的恢复,以提高其生活质量,改善预后。

参考文献:

[1] 李幸洲, 徐玉莲. 扩血管药物联合镇静药在伴抑郁的冠心病患者中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(16):91-94+99.

[2] 韩晓蕾, 石磊. 类风湿关节炎患者抑郁情况及疾病活动度相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11):1768-1770.

[3] 常军, 章明星. 抑郁症的发病机制及治疗研究进展. 第六届中国中西医结合学会心身医学专业委员会换届大会暨第十二次中国中西医结合心身医学学术交流会议论文集[C]. 天津: 中国中西医结合学会心身医学专业委员会, 2019.

[4] Fakra E, Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression[J]. Joint Bone Spine. 2021, 88(5):105200.

[5] Beşirli A, Alptekin JÖ, Kaymak D, et al. The Relationship between anxiety, depression, suicidal ideation and quality of life in patients with rheumatoid arthritis[J]. Psychiatr Q, 2020, 91(1):53-64.

[6] 杨天宇, 王海东, 张旭明. 中医“痛”论从肝防治 RA 临床研究进展[J]. 甘肃科技纵横, 2022, 51(10): 84-86.

[7] Sağlam G, Ergül EE. An investigation of coronaphobia and physical activity among patients with rheumatoid arthritis[J]. Arch Rheumatol, 2022, 37(4):559-565.

[8] Cano-García L, Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, et al. Ability to participate in social activities of rheumatoid arthritis patients compared with other rheumatic diseases: A cross-sectional observational study[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(12):2258.

[9] Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, et al. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis[J]. BMC Rheumatol, 2019, 3:34.

[10] Yuskevych VV, Zhulkevych IV, Makhovska OS, et al. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Reumatologia, 2022, 60(1):35-41.

[11] Deniz O, Cavusoglu C, Satis H, et al. Sleep quality and its associations with disease activity and quality of life in older patients with rheumatoid arthritis [J]. Eur Geriatr Med, 2023, 14(2):317-324.

[12] Tański W, Szalonka A, Tomasiewicz B. Quality of life and depression in rheumatoid arthritis patients treated with biologics-a single centre experience [J]. Psychol Res Behav Manag, 2022, 15:491-501.

[13] Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi LR, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: A large-scale systematic review and meta-analysis [J]. Mol Psychiatry, 2023 Jul 25. Epub ahead of print.

[14] 豆欣蔓, 裴菊红, 陈海霞, 等. 慢性疼痛病人自杀风险研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3):216-220.

[15] 戴微微, 冯伟伟, 李德富, 等. 风湿免疫病住院患者的抑郁与自杀风险分析[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(3):160-165.

[16] 王维, 蔡幸芳, 谢雪华. 抑郁症患者抗抑郁药服用依从性与抑郁症状改善程度的相关性分析[J]. 心理月刊, 2023, 18(10): 123-125.

[17] 范红芬, 王颜君, 韩珊等. 类风湿关节炎病人运动行为影响因素的质性研究[J]. 全科护理, 2023, 21(17):2319-2322.

[18] 黄燕. 运动护理在促进类风湿关节炎患者关节功能恢复中的应用效果[J]. 智慧健康, 2021, 7(19):39-41.

[19] 高超, 吴雪, 徐安琪, 等. 类风湿关节炎患者运动干预的最佳证据总结[J]. 解放军护理杂志, 2020, 37(10):43-47.

[20] Lu H, Wang L, Zhou W, Jin S, et al. Bidirectional association between knee osteoarthritis and depressive symptoms: Evidence from a nationwide population-based cohort[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1):21.

[21] 林凤梅. 类风湿性关节炎并发抑郁症的影响因素分析及作用机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.

[22] 温利星. 高频多普勒超声对类风湿关节炎达标治疗的评价意义及达标治疗中抑郁状况调查分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.

[23] Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: A focus on autoimmune disorders[J]. Front Immunol, 2023, 14:1213448.

[24] Scott IC, Machin A, Mallen CD, et al. The extra-articular impacts of rheumatoid arthritis: moving towards holistic care [J]. BMC Rheumatol, 2018, 2:32.

[25] Korte SM, Straub RH. Fatigue in inflammatory rheumatic disorders: pathophysiological mechanisms [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(Suppl 5):v35-v50.

[26] 陈慧芳, 王晓霞, 何佳莉, 等. 肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6、白细胞介素 10 及相关信号通路在类风湿关节炎合并抑郁症中的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 629-632.

[27] 石磊. IL-27、TNF-α 和 5-HT 在 CIA 共病抑郁症大鼠模型中的表达特点[J]. 中国临床医师杂志, 2019, 13(4):286-289.

[28] Zhang C, Wu X, Yuan Y, Xiao H, et al. Effect of solution-focused approach on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: A quasi-experimental study [J]. Front Psychol, 2022, 13:939586.

[29] 劳世梅, 冯国生. 中性粒细胞在肿瘤发生发展中的作用及临床应用进展[J]. 海南医学, 2023, 34(7):1051-1056.

[30] 李璇, 文彬, 黄婷. 中医治疗艾滋病免疫功能重建不良研究进展[J]. 大众科技, 2021, 23(3): 30, 43-45.

[31] Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1):219-229.

[32] 杨亚丽, 王治平. 类风湿关节炎与抑郁症的相关性研究[J]. 长治医学院学报, 2021, 35(2):156-160.

[33] 胡明会, 李亚琼, 张浩, 等. 基于抑郁症动物模型炎症机制的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(12):2294-2298.

[34] Jutley GS, Sahota K, Sahbudin I, et al. Relationship between inflammation and metabolism in patients with newly presenting rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 28(12):676105.

[35] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171.

[36] Qin D, Li Z, Li Z, et al. Chronic glucocorticoid exposure induces depression-like phenotype in rhesus macaque (macaca mulatta)[J]. Front Neurosci, 2019, 13:188.

- [37] Said FA, Betoni TB, Magalhaes V, et al. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(6):565-567.
- [38] 王爽, 荣大奇. 独活寄生汤治疗类风湿关节炎患者的效果分析[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(9):146-150.
- [39] Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review[J]. Eur J Med Chem, 2018, 158:502-516.
- [40] Liu N, Yan W, Su R, Zhang L, et al. Research progress on rheumatoid arthritis-associated depression [J]. Front Behav Neurosci, 2023, 23(16):992223.
- [41] Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, et al. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Neurosci, 2019, 69:81-87.
- [42] Stouten V, Michiels S, Westhovens R, et al. Effectiveness of maintenance therapy with methotrexate compared with leflunomide for patients with RA having achieved disease control with both these drugs: Results of a predefined sub-analysis of CareRA, a pragmatic RCT [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(9):2593-2601.
- [43] Forrester S, Mbrah A, Lapane KL. A latent approach to understanding pain in nursing home residents who are unable to self-report pain [J]. J Pain Res, 2021, 26(14):2283-2293.
- [44] 朱福英, 张晓霞, 杨迪, 等. 类风湿关节炎病人疼痛管理的研究进展[J]. 循证护理, 2022, 8(16):2192-2195.
- [45] 李娜, 连芬萍, 司霞, 等. 类风湿关节炎患者乐观心理水平影响因素及其与生活质量的相关性分析[J]. 临床医药实践, 2023, 32(03):214-219.
- [46] 何佳莉, 王晓霞, 王洪, 等. 类风湿关节炎患者疼痛与心理因素的研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10):101-104.
- [47] Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, et al. Depression in rheumatoid arthritis: A narrative review-diagnostic challenges, pathogenic mechanisms and effects [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(11):1637.
- [48] Vallerand IA, Lewinson RT, Frolkis AD, et al. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: A population-based cohort study [J]. RMD Open, 2018, 4(2):e000670.
- [49] 王海瑜, 宋陈惠, 李方凯. 中医治疗类风湿关节炎焦虑抑郁探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 113-115.
- [50] Nagy Z, Szigedi E, Takács S, et al. The effectiveness of psychological interventions for rheumatoid arthritis (RA): A systematic review and meta-analysis [J]. Life (Basel), 2023, 13(3):849.

收稿日期:2023-05-14 编辑:张婷婷