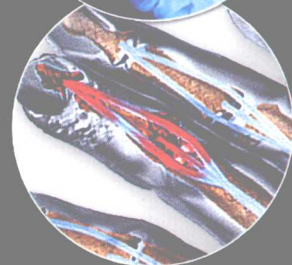


# 类风湿关节炎

主编 © 栗占国 张奉春 鲍春德

## Rheumatoid Arthritis



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 类风湿关节炎

|      |   |     |     |     |
|------|---|-----|-----|-----|
| 主    | 编 | 栗占国 | 张奉春 | 鲍春德 |
| 编    | 委 | 鲍春德 | 陈 适 | 方勇飞 |
|      |   | 洪 楠 | 黄慈波 | 贾 园 |
|      |   | 姜 泉 | 李彩凤 | 栗占国 |
|      |   | 林剑浩 | 刘 毅 | 刘湘源 |
|      |   | 穆 荣 | 苏 茵 | 唐福林 |
|      |   | 田新平 | 王国春 | 吴东海 |
|      |   | 伍沪生 | 徐沪济 | 于清宏 |
|      |   | 袁国华 | 曾小峰 | 张 烜 |
|      |   | 张奉春 | 张学武 | 张卓莉 |
|      |   | 郑 毅 | 周谋望 | 朱 平 |
| 学术秘书 |   | 刘 栩 | 李 春 |     |

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

类风湿关节炎/栗占国等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 2

ISBN 978-7-117-10713-6

I. 类… II. 栗… III. 类风湿性关节炎-诊疗  
IV. R593.22

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 158928 号

## 类风湿关节炎

主 编: 栗占国 张奉春 鲍春德

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.25 插页: 2

字 数: 475 千字

版 次: 2009 年 2 月第 1 版 2009 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10713-6/R · 10714

定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 编著者名单

(按姓氏汉语拼音排序)

| 姓名  | 单位           | 职称    |
|-----|--------------|-------|
| 安 媛 | 北京大学人民医院     | 博士    |
| 鲍春德 | 上海交通大学附属仁济医院 | 教授    |
| 畅 怡 | 北京大学人民医院     | 博士    |
| 陈 适 | 北京大学人民医院     | 副教授   |
| 陈晓翔 | 上海交通大学附属仁济医院 | 博士    |
| 邓晓莉 | 北京大学第三医院     | 博士    |
| 方勇飞 | 第三军医大学附属西南医院 | 教授    |
| 何 菁 | 北京大学人民医院     | 博士    |
| 洪 楠 | 北京大学人民医院     | 教授    |
| 侯 勇 | 北京协和医院       | 博士    |
| 黄慈波 | 卫生部北京医院      | 教授    |
| 黄彦弘 | 北京积水潭医院      | 副教授   |
| 贾峻峰 | 第四军医大学西京医院   | 博士    |
| 贾 园 | 北京大学人民医院     | 副教授   |
| 姜 泉 | 中国中医研究院广安门医院 | 教授    |
| 冷晓梅 | 北京协和医院       | 博士    |
| 李彩凤 | 北京儿童医院       | 教授    |
| 李 茹 | 北京大学人民医院     | 博士    |
| 李胜光 | 解放军总医院       | 副主任医师 |
| 栗占国 | 北京大学人民医院     | 教授    |
| 林剑浩 | 北京大学人民医院     | 教授    |
| 刘湘源 | 北京大学第三医院     | 教授    |



|     |              |     |
|-----|--------------|-----|
| 刘 栩 | 北京大学人民医院     | 博士  |
| 刘 毅 | 华西医科大学       | 教授  |
| 穆 荣 | 北京大学人民医院     | 副教授 |
| 任立敏 | 北京大学人民医院     | 博士  |
| 史晋霞 | 北京大学人民医院     | 博士  |
| 苏 茵 | 北京大学人民医院     | 教授  |
| 唐福林 | 北京协和医院       | 教授  |
| 田新平 | 北京协和医院       | 教授  |
| 王国春 | 卫生部中日友好医院    | 教授  |
| 吴东海 | 卫生部中日友好医院    | 教授  |
| 伍沪生 | 北京积水潭医院      | 教授  |
| 徐沪济 | 第二军医大学       | 教授  |
| 颜淑敏 | 北京协和医院       | 博士  |
| 姚中强 | 北京大学第三医院     | 博士后 |
| 叶 华 | 北京大学人民医院     | 博士  |
| 叶 霜 | 上海交通大学附属仁济医院 | 副教授 |
| 于清宏 | 解放军 202 医院   | 教授  |
| 袁国华 | 川北医学院附属医院    | 教授  |
| 曾小峰 | 北京协和医院       | 教授  |
| 张奉春 | 北京协和医院       | 教授  |
| 张立民 | 北京协和医院       | 博士  |
| 张 烜 | 北京协和医院       | 教授  |
| 张学武 | 北京大学人民医院     | 教授  |
| 张卓莉 | 北京大学第一医院     | 教授  |
| 赵金霞 | 北京大学人民医院     | 博士  |
| 赵丽丹 | 北京协和医院       | 博士  |
| 赵 义 | 北京大学人民医院     | 博士后 |
| 赵 毅 | 华西医科大学       | 博士  |
| 郑 毅 | 北京朝阳医院       | 教授  |
| 周谋望 | 北京大学第三医院     | 教授  |
| 朱 平 | 第四军医大学西京医院   | 教授  |

# 序

风湿性疾病有很多种,国内外风湿病学工作者的共识,类风湿关节炎(RA)是其中极为重要的一种。正如美国医务工作者把此病以五“D”描述之,即痛苦(discomfort)、死亡(death)、残疾(disability)、经济损失(dollar loss)及药物中毒(drug toxicity),反映了类风湿关节炎对患者身心的折磨,对个人和国家在经济上的损失是巨大且长期的严酷现实。笔者的临床体会,例如对我孪生弟弟之妻 30 年的追踪观察,类风湿关节炎确是一很难治疗的疾病(difficult to treat)。该患者虽经长期较“积极”治疗,病后 10 余年双膝进行了人工关节置换,以后两度发生血管炎,最后一次不得不行左下肢截肢,手术后半年死亡。除此一“D”外,中国的现实对广大患者而言,另还有一“D”,即除看病贵外,还有看病难(difficult to seek adequate medical care),五“D”事实上成为七“D”了。

类风湿关节炎国内诊治情况可以说亦喜亦忧。正如本书类风湿关节炎治疗指南和共识一节中所述:“令人欣慰的是,上述美国风湿病学学会(ACR)指南中推荐的改变病情抗风湿药(DMARDs)、生物制剂以及免疫吸附治疗在国内均可得到或已注册临床试验。因此国内 RA 患者可得到的治疗与国外的患者无异”。这个局面的取得反映了中国风湿病学界过去 20 余年的进展和成就,其中本书各章节的作者都作出了宝贵的贡献。另一可喜的是,本书的出版正值中国政府对卫生医药政策进行周密讨论和深化改革的阶段,这方面的进展必将促进类风湿关节炎的诊治工作取得更大成绩。

我们不能不清醒地看到我国风湿病学,具体到对待类风湿关节炎这一疾病,与世界发达国家水平还有不小的差距。上述诊治工作上的成就,众多患者以上百万计(类风湿关节炎在我国患病率约为 0.3%~0.4%)并非人人都能分享。这和中国的国情及中国风湿病学这一年幼的专业,如以专科学会成立为标记,晚于美国约半个世纪是分不开的。我国行将庆祝改革开放 30 年,中国风湿病学正是在这期间起步,尚不足 30 年。改革开放促进了生产力的发展,但处于一个社会转型,“摸着石头过河”的大变革中,一些负面东西的出现,诸如药物管理上的混乱,大型医院的有失公益特色和科学界浮躁现象等,集中到患者看病难、看病贵问题的发生,也是不难理解的。国家有责任,医务工作者具体到风湿病学工作者也是责无旁贷的。

笔者认为在目前尚无特效、根治类风湿关节炎的方法情况下,关键在于尽早确立诊断,从而可尽早开始正规治疗,并长期密切追踪观察下去。本书多个章节对此有详细的论述。问题是以北京为例,检查 AKA 及 APF 两项(国产试剂)收费 110 元,查抗 CCP 抗体(目前多只能用进口试剂)180 元,再加上查类风湿因子将超过 300 元,对一般收入患者而言,不能说

不是一个不小的负担,更不用说还要作其他必要的检查了。治疗也是一样,以中国自产的氯喹为例,多年来用于治疗疟疾,且据闻长期出口至国外,但现在北京也基本缺乏供应。而羟氯喹现售价 39.33 元/盒(14 片),如以一日 2 次,每次一片计,仅足一周服用。长期服用对患者的负担可以想见,更不用说患者还需用其他的药了。应引以为戒的是,氯喹早已定入基本用药目录中,本不应失供。至于医生不顾国情,只认为美国皆用羟氯喹,照仿无不妥,则或是思维问题了。事实上,氯喹副作用究竟是否高于羟氯喹,高多少,价/效比(cost/benefit ratio)如何,亦可作为一科学问题加以研究,国内似尚未见有报告。近阅报载卫生部将加强药物价格的管理,并重新制定基本用药目录,且一旦制定后将予以供应保证,对患者是一喜讯。

显然,我国类风湿关节炎的诊治工作还有待提高,才能适应广大一般收入人群、尤其是农村中患者的需求,笔者认为除改革和创新外别无他途。改革重任包括医疗保险制度正由国家筹划,而技术上的创新理应由我风湿病学工作者挑起重担。千里之行始于足下,创新有大小、高低、远近之分,国家政策上的倡导并号召与企业相结合指明了方向。本书提供了大量有关类风湿关节炎的信息、国内外的进展和争议所在,都是创新的基础资料。以抗 CCP 抗体检测为例,如能有我国自主知识产权、质量不亚于进口商品的试剂,并可廉价供应普及开来,能说非创新乎? 国际虽尚无现成公认的早期类风湿关节炎诊断标准,只要组织大协作,科学地积累资料订出我国自己的标准,又岂能说非创新乎?

谈及创新,科学界出现的浮躁现象不能不说是一消极因素。浮躁的对立面应是宁静(古人曰“宁静致远”),近读及有关彭桓武院士文章(周光召院士语称彭是我国“核物理理论、中子物理理论以及核爆炸各层理论的奠定人,差不多所有这方面后来的工作者都是他直接或间接的学生”),彭曾言到:“我给你念三句话啊,是书本里没有的——所谓宁静对于科学家就是,不为物欲所惑,不为权势所屈,不为利害所移”,可为吾人座右铭。国内论及教育事,有人质疑为何中国创新远少于国外。近读杨振宁博士著《曙光集》,从教育哲学角度,他认为:“中国注意训导,美国注意启发”。喜读本书是国内第一本有关类风湿关节炎的专著,估计大多数读者为已毕业于高等院校的医务工作者,无论为人师或从事临床或科研工作,希望从书中不只增添知识,更能获得启发和思考,则受益更大。笔者虽年迈退休,希能以上述与同道们共勉。

张乃峥

2008 年 11 月

# 前言

写一本有关类风湿关节炎的参考书的想法已是几年前的事了,但迟迟没有动笔。一是近几年手头要做的事太多,应接不暇的医教研及案头工作使得自己力不从心。二是感到写书绝非易事,尤其是写一本能使多数读者认可的书就更难。所以,写书的念头一放就是几年。随着近些年来风湿病专业的发展,国内对类风湿关节炎的认识和诊治水平在不断提高。但是,本病在诊治中不规范的现象并不少见。在临床上看到了大量误诊误治或治疗不当的患者,也注意到国外的 RA 诊治指南或专家共识的不断推出,更觉得应该写一本能反映国内外进展,且临床实用的类风湿关节炎参考书。藉此,我们邀请了 50 余位风湿病学同道共同编写了这本《类风湿关节炎》,希望有益于国内 RA 的临床诊治。

本书的编写力求两个原则。第一是注重临床实用。尽可能使每个章节的内容贴近临床诊治中的实际问题,如不典型和早期 RA 的诊断、RA 的特殊类型、RA 的个体化治疗以及不同临床类型的治疗对策等。第二个原则是强调最新的进展和循证医学依据。如 ACR 的 2008 年《非生物和生物 DMARDs 治疗 RA 的建议》、BSR/BHPR 的《RA 治疗指南》、RA 的强化治疗(Intensive Therapy)理念以及生物制剂的应用进展等。对主要的学术观点、数据及专家建议均列出了文献出处,以便于读者查阅。此外,附录中汇集了国际上常用的 RA 病情活动和缓解标准、药物临床研究患者入选条件、药物安全性监测方法及妊娠和哺乳期用药的建议等,对临床工作将有所裨益。

本书的初稿完成后承蒙我国风湿病学前辈张乃峥教授的不吝赐教和作序。同时,在序言中也处处可见张教授对国内风湿病专业的关心和期望,字里行间语重心长,感人肺腑,在此深表谢意。本人还荣幸地邀请到张奉春和鲍春德两位教授担任共同主编,感谢他们在本书构思和编写中的全力支持。此外,本书的各位编委均担负着繁重的临床任务,感谢他们在百忙之中为该书最终出版作出的努力。刘栩和李春博士对本书的编辑及校对等工作付出了大量的时间和精力。这本书能够付梓出版也要由衷地感谢我的家人,她(他)们的理解和支持是我工作的动力。

本书的内容难免有疏漏和错误,观点或有偏颇,请读者批评指正。

栗占国

2008 年 12 月于北京

# 目 录

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 第一章 类风湿关节炎的历史        | 1   |
| 第二章 流行病学和易感因素        | 6   |
| 第一节 流行病学             | 6   |
| 第二节 易感因素             | 10  |
| 第三章 发病机制             | 29  |
| 第一节 自身抗原和抗体          | 29  |
| 第二节 T 淋巴细胞           | 34  |
| 第三节 B 淋巴细胞           | 39  |
| 第四节 巨噬细胞             | 43  |
| 第五节 滑膜成纤维细胞          | 46  |
| 第六节 细胞因子及细胞黏附因子      | 49  |
| 第七节 其他致炎因子           | 52  |
| 第八节 关节炎动物模型          | 58  |
| 第九节 发病机制假说           | 65  |
| 第四章 临床表现             | 72  |
| 第一节 发病方式和特点          | 72  |
| 第二节 关节受累的特点          | 74  |
| 第三节 典型的关节表现          | 78  |
| 第四节 不同关节的表现          | 80  |
| 第五节 关节外表现            | 85  |
| 第六节 类风湿关节炎的特殊类型      | 94  |
| 一、未分化型关节炎            | 94  |
| 二、血清阴性类风湿关节炎         | 96  |
| 三、老年性类风湿关节炎          | 99  |
| 四、RS <sub>3</sub> PE | 101 |
| 五、反复型风湿症             | 102 |
| 六、Felty 综合征          | 103 |
| 七、大颗粒淋巴细胞综合征         | 105 |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 八、成人斯蒂尔病         | 107 |
| 九、健壮型类风湿关节炎      | 114 |
| 第七节 幼年类风湿关节炎     | 115 |
| 第五章 辅助检查         | 119 |
| 第一节 血清及细胞学检查     | 119 |
| 第二节 组织病理         | 124 |
| 第三节 滑液检查         | 126 |
| 第四节 影像学检查        | 129 |
| 第五节 滑膜活检         | 137 |
| 第六节 超声检查         | 140 |
| 第六章 诊断           | 144 |
| 第一节 诊断标准         | 144 |
| 第二节 早期诊断         | 147 |
| 第三节 诊断策略         | 151 |
| 第七章 鉴别诊断         | 155 |
| 第一节 未分化型脊柱关节病    | 155 |
| 第二节 强直性脊柱炎       | 156 |
| 第三节 反应性关节炎和赖特综合征 | 158 |
| 第四节 类风湿狼疮综合征     | 159 |
| 第五节 感染性关节炎       | 160 |
| 第六节 银屑病关节炎       | 161 |
| 第七节 骨关节炎         | 163 |
| 第八节 系统性红斑狼疮      | 164 |
| 第九节 纤维肌痛综合征      | 167 |
| 第十节 风湿性多肌痛       | 168 |
| 第十一节 复发性多软骨炎     | 170 |
| 第十二节 Tietze 综合征  | 171 |
| 第十三节 风湿热         | 172 |
| 第十四节 链球菌感染后关节炎   | 174 |
| 第十五节 晶体性关节病      | 175 |
| 第十六节 未分化型结缔组织病   | 177 |
| 第十七节 其他风湿病相关性关节炎 | 179 |
| 第十八节 其他少见关节炎     | 181 |
| 一、SAPHO 综合征      | 181 |
| 二、近端指间关节周围胶原沉积症  | 182 |
| 三、色素绒毛结节性滑膜炎     | 183 |
| 四、多中心网状组织细胞增生症   | 184 |
| 五、高脂蛋白血症性关节炎     | 186 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 六、褐黄病                      | 187 |
| 七、间歇性关节积水                  | 189 |
| 八、嗜酸细胞性滑膜炎                 | 189 |
| 九、Thiemann's 病             | 190 |
| 十、原发性肥大性骨关节病               | 191 |
| 十一、神经病性关节病                 | 193 |
| 十二、进行性假性类风湿软骨发育不良          | 195 |
| <b>第八章 治疗</b>              | 197 |
| 第一节 治疗理念                   | 197 |
| 第二节 治疗指南和共识                | 202 |
| 第三节 非甾体类抗炎药                | 205 |
| 第四节 缓解病变的抗风湿药及免疫抑制剂        | 209 |
| 第五节 糖皮质激素                  | 217 |
| 第六节 免疫及生物治疗                | 222 |
| 第七节 其他新型治疗及进展              | 232 |
| 第八节 物理治疗与康复                | 237 |
| 第九节 植物药                    | 242 |
| 第十节 外科治疗                   | 247 |
| 第十一节 幼年类风湿关节炎的治疗           | 253 |
| <b>第九章 特殊问题</b>            | 256 |
| 第一节 骨质疏松                   | 256 |
| 第二节 妊娠和性生活                 | 261 |
| 第三节 心理问题                   | 267 |
| 第四节 护理                     | 272 |
| <b>附录 1 RA 的病情活动性及缓解评分</b> | 278 |
| <b>附录 2 RA 的功能及健康评分</b>    | 281 |
| <b>附录 3 RA 的影像学分级</b>      | 286 |
| <b>附录 4 RA 治疗药物监测</b>      | 288 |
| <b>附录 5 RA 妊娠及哺乳期用药建议</b>  | 291 |
| <b>中文索引</b>                | 293 |
| <b>英文索引</b>                | 296 |

类风湿关节炎是一种以致残性关节病变为主的风湿病,人们对类风湿关节炎的认识经历了一个漫长而曲折的过程。欧美学者通过对古代骨骼遗骸、不同历史时期的史料、绘画作品、医学记载等进行详细的分析,使类风湿关节炎的历史逐渐展现在人们面前。在中国,历代流传下来的医书古籍也早有关于类风湿关节炎临床表现的描述。本节主要就东西方国家类风湿关节炎的历史做一介绍。

## 一、西方国家类风湿关节炎认识的发展史

### (一) 来自于史料、考古和艺术作品的类风湿关节炎证据——19 世纪前

人类从什么时候开始罹患类风湿关节炎这种疾病目前并不清楚。有人认为它是一种现代病,因为在 19 世纪以前,没有确切描述该病的记载。但也有人认为,人类史上很少有哪种疾病真正是近代新出现的,多数古已有之,只是没有留下证据而已。

这一争论持续了多年。直到 1988 年,Rothschild BM 等人在美国田纳西河流域印第安人遗骨(公元前 4500 年)中发现了典型的类风湿关节炎改变:女性多见,关节病变呈对称性、侵袭性和多发性,以掌指关节、近端指间关节和腕关节受累为主,远端指间关节和骶髋关节没有侵蚀现象。这一发现有力地证明了类风湿关节炎不是一种现代病。

基于考古发现的骨骼病理表现,以及 15 世纪以后欧洲的艺术作品中逐渐出现的类风湿关节炎的证据,有人提出假说:类风湿关节炎可能最早存在于美洲大陆,而于 15 世纪末由航海家们传入欧洲。这一假说目前尚未得到公认。

首先,欧洲学者从大量文史资料中发现了 16 世纪前疑似类风湿关节炎的描述。据记载,拜占庭国王君士坦丁九世(980~1055 年)长期为慢性致畸性多关节炎所困扰,荷兰哲学家、人文主义者 Desiderus Erasmus(1466~1536 年)也存在类似的关节炎症状,后人根据史料认为,他们可能均患有类风湿关节炎。意大利画家 Botticelli 在 1483 年画的一幅年轻男子画像,其右手手指关节呈现类风湿关节炎的典型表现。如果这些都提示类风湿关节炎的话,那么该病可能很早就存在于欧洲,而不是由美洲传入。

此外,文艺复兴时期很多艺术作品出现类风湿关节炎的典型表现。著名画家 Peter Paul Rubens(1577~1640 年)在写给友人的信件中多次提及自己长期受关节炎困扰,主要是手指和手腕关节,从 1620 年之后,他的作品中人物常出现手指和手腕的肿胀和类风湿关节炎的典型畸形,这些证据都提示他可能患有该病。诸如此类的例子还有很多。这也是很多人支持欧洲 16 世纪前没有类风湿关节炎的观点的依据。但有人认为,文艺复兴时期现实

主义和人文主义思潮注重写实,从而把疾病在艺术作品中清晰地表现了出来,这并不能说明16世纪前的欧洲没有类风湿关节炎。

然而,艺术作品毕竟不是精确的科学论述,易受艺术思维和个人感悟的影响,容易造成解剖结构的失真。对类风湿关节炎的深入认识来自于医学界的报道。

医学界很早就存在关节炎病例的报道。希波格拉底(约公元前460~公元前377年)曾经报道一例手足关节变形的35岁患者。古罗马医生Galen(131~201年)称一种普遍存在的致残性关节炎为“风湿症”,其描述类似类风湿关节炎,但也不能排除其他慢性关节炎,而且这种“风湿症”常发生于既往得过痛风的患者,因此,更可能像慢性多关节受累的痛性关节炎。这些医学记载还不能证明类风湿关节炎在古希腊和古罗马存在。长期以来,医学史料记载的慢性多关节炎的诊断非常混乱,有人诊断为“痛风”,有人称为“风湿症”,还有人称作“风湿性痛风”。

从17世纪开始,欧洲已经陆续出现一些与类风湿关节炎有关的报道,在1676年,Sydenham(1624~1689)曾经提到一种慢性致残性关节炎,伴有天鹅颈样畸形。此后,Musgrave和Francois Boissier de Sauvage等人也分别报道了与痛风不同的慢性进行性关节炎表现。1768年,英国医生William Heberden在他的著作《Medcal Transactions》中第一次提出,临床上存在与痛风不同的慢性关节炎。但一直没有人把类风湿关节炎作为一种独立的疾病清晰表述出来。

## (二) 类风湿关节炎的概念逐渐清晰——19世纪后

类风湿关节炎和痛风的概念混淆了多年。直到19世纪,法国医生Landré-Beauvais(1800年)报道了9例女性患者,以手指和腕关节肿胀疼痛和活动受限为主要临床表现,逐渐出现肘、膝和足等关节症状。Landré-Beauvais认为,这些患者的临床表现不同于痛风。他还对其中2例死亡患者进行了尸体解剖,首次证实类风湿关节炎的病理改变为软组织肿胀、软骨破坏和骨侵蚀。并且阐述,寒冷、潮湿和月经不调可能与发病有关。Landré-Beauvais第一次对类风湿关节炎的临床和病理特点进行了比较系统的研究,从此,人们开始把类风湿关节炎与痛风和其他关节炎区分开来。这位法国医生为类风湿关节炎的发展做出了杰出贡献。

1819年Benjamin C. Brodie对类风湿关节炎的病变特点进行了较为详尽的描述,他的主要贡献在于认识到类风湿关节炎的主要病理改变是滑膜炎,进而导致软骨和骨的侵蚀。1853年,法国著名医生Jean-Martin Charcot详细报道了一例症状类似于类风湿关节炎的病例。遗憾的是,他认为这种疾病是骨关节炎的变异。他的论点极大地影响了当时的法国,减慢了当时法国对类风湿关节炎认识的进展。

1857年Robert Adams把伴晨僵的进展性致畸性“风湿症”称为“慢性风湿性关节炎”,并提出这种病主要累及贫民习艺所中的穷人,这位爱尔兰医生的重要贡献在于发现了风湿结节在类风湿关节炎中的意义。

在英国,另一个与类风湿关节炎发展史密切相关的医生是Alfred Baring Garrod爵士(1819~1907)。他在1859年首次提出了“类风湿关节炎”这个名字,而建议摒弃“风湿症”和“风湿性痛风”等名词。然而,与现在的类风湿关节炎概念不同的是,他还包括了近端和远端指间关节受累的骨关节炎。Garrod清楚地把类风湿关节炎和痛风区分开来,这是一个重要的贡献。而把类风湿关节炎和骨关节炎区分开来的是病理学家们。1878年,维也纳病理学家Weichselbaum第一次发现了滑膜血管翳,这种血管翳从外周进行性侵犯软骨甚至骨深

层,造成类风湿关节炎的骨质破坏。

1896年,Gillaert A Bannatyne 第一次对类风湿关节炎的放射学改变进行了报道。关于类风湿因子的发现,经历了一个曲折的过程。1912年, Frank Billings 提出类风湿关节炎是针对各种慢性局灶感染的反应假说,受其影响,1927年, Russell L. Cecil 等人发表文章,认为类风湿关节炎是由链球菌的特殊类型菌株感染引发的。但之后 Martin H. Dawson 的研究推翻了 Russell L. Cecil 的论点,并发现类风湿关节炎患者血清可以凝集细菌悬液。到20世纪40年代, Harry M. Rose 和 Charles A. Ragan 无意中发现类风湿关节炎患者血清与绵羊红细胞发生高滴度凝集反应,从而促进了类风湿因子的发现。1956年, Jacques M. Singer 和 Charles M. Plotz 建立了乳胶凝集法检测类风湿因子的诊断方法,至今仍广泛应用于类风湿关节炎的临床检验。

经过一个世纪的不断探索,类风湿关节炎的命名由1922年英国卫生部批准正式使用。1941年,美国风湿病协会(ARA)也采用了这一诊断名词,并于1956年和1958年先后两次提出了类风湿关节炎的诊断标准。1987年,美国风湿病学会(ACR,前身为ARA)对该类风湿关节炎分类标准进行了修订。类风湿关节炎一词一直沿用至今。

## 二、中医对类风湿关节炎认识的历史沿革

中医学将类风湿关节炎归属于“痹证”范畴,关于痹证的非医学文献已经语焉不详,最早出现“痹”字概念的医学文献,是1973年底长沙马王堆三号汉墓出土的帛书,在《足臂十一脉灸经》和《阴阳十一脉灸经》(据考证约为中国周代的作品,即公元前11世纪中期到公元前256年间)中有“疾畀(痹)”,“踝痹”以及“足小指痹”等文字记载。同时期出土的帛书《导引图》中44个图像,其“39,引痹痛”这一图像是最早的关于痹证的图像记载。尽管在这珍贵的古医帛书中,没用形成较完整的疾病概念,也没有像现在一样分门别类,但证明“痹”至少在周朝就已经作为病理名词或症状命名,见诸于现存最古老的医著。

中医对类风湿关节炎的症状及病因病机、治疗及预后的认识以我国现存的最古老的医学专著《黄帝内经》中的《素问·痹论》和《灵枢经·周痹》两部分为基础,据考证该书成书于战国至秦汉时期(大约在公元前5世纪至公元前3世纪)距今约2300~2500年历史。后世医家以东汉时期张仲景《金匱要略》为代表在此基础上进行了发挥和补充。

《黄帝内经》中提出的痹证是中医对包括类风湿关节炎在内的风湿性疾病的最早归类。《素问·痹论》说到:“风寒湿三气杂至合而为痹也”;“痹在于骨则重,在于脉则血凝不流,在于筋则屈而不伸”。这种筋骨疼痛,关节肿大,僵硬畸形的临床表现很类似于类风湿关节炎。

东汉时期(公元205年左右)张仲景《伤寒论》中“风湿相搏,骨节疼痛,掣痛不得屈伸,近之则痛剧……”与类风湿关节炎的关节疼痛,活动不利很相似。和《伤寒论》成书于同一年代的张仲景所著的《金匱要略》则开始对类风湿关节炎有了较为详尽的症状描述,其中提到“诸肢节疼痛,身体尪羸,脚肿如脱”等,已与类风湿关节炎特征十分相近,首次提出“历节”是痹证中以多个关节为患,以疼痛为主症的一个独特类型。

隋代公元610年,巢元方《诸病源候论》也对历节风有专门描述,“历节风之状,短气自汗出,历节疼痛不可忍,屈伸不得是也”。公元652年唐代孙思邈《千金要方》中指出:“热毒流于四肢,历节肿痛”。“历节风着人久不治者,令人骨节蹉跌……”,是对本病晚期病邪深入骨骱,使骨节变形的明确记载。

宋朝时期,公元 1174 年陈言《三因极一病证方论·叙痹论》中提出“支饮作痹”,《痰饮治法》中写道:“凡人忽患胸背、手脚、颈项、腰胯隐痛不可忍,连筋骨牵引灼痛……”等描述了此病可侵犯到胸背、手脚、颈项、腰胯等关节,这与类风湿关节炎侵犯关节部位是一致的。

到金元时期,公元 1347 年朱丹溪《丹溪心法》,又提出了白虎历节的命名,在《丹溪心法·痛风附肢节痛》中提到:“四肢百节走痛是也。他方谓之白虎历节风证。”将白虎与历节统一起来,但是也有部分医家认为历节与白虎病不是简单的等同关系,而是从属关系,即白虎病属于历节中的一种。

明代楼英所著《医学纲目》,成书于公元 1380~公元 1400 年间,书中记载“四肢痿痹屈伸不便者,风湿痰也”。公元 1575 年,李梴《医学入门》:“骨节痛极,久则手足蜷挛……甚则身体块瘰”。公元 1584 年,方隅《医林绳墨》第一次出现对类风湿关节炎皮下结节(或囊肿)的描写,书中记载“顽痹……如湿痰者,或走注有核,肿起有形,但色白而已……”。公元 1602 年,明代王肯堂著的《证治准绳》明确指出历节病初起走注疼痛不定,久甚痛剧“如虎咬”,是类风湿关节炎分期的雏形。

清朝时期,温病学派的叶天士(1667~1746 年)在《临床指南医案》中描述“上下四肢流走而痛,邪行触犯,不拘一处,古称周痹,且数十年之久”。他此后的吴鞠通、王清任等对痹病的辨证证候又有诸多发挥。综观历代医家著作中有关痹证的论述和临床经验记载,可以认识到痹证的专科理论与实践,发展到清朝末年已趋向成熟。

20 世纪 70 年代以来,我国中医界致力于痹证的中医文献规范化整理,痹证的三级诊断模式也逐渐确立,中医一级病名也经历了痹证—痹病—风湿病的过渡。

1983 年中华全国中医学会内科分会成立了全国痹证专业学组,并召开了首届痹证学术研讨会,在 1985 年全国第三次学术研讨会上提出了痹证的三级诊断模式,即病类(一级)-病名(二级)-证候(三级),制定了诊断标准和疗效评定标准,将“痹证”改称为“痹病”。进入 20 世纪 90 年代,中医、中西医结合的专家对痹病研究的新观点不断涌现,经专家们反复论证认为,“痹病”名称虽较传统的“痹证”命名更合理,但仍有不足之处,根据对历代文献的考证,为了防止“痹病”名称含义过于外延,改称为中医“风湿病”。

类风湿关节炎的中医命名根据临床表现的不同分别为历节、尪痹。历节为周身关节皆痛,甚则肿大变形,屈伸不利,活动受限。尪痹这一病名,历代古籍中并无此命名,于 1981 年首次提出,取其关节肿大,身瘦胫曲,病久则关节变形之意。至此中医确立了诊断类风湿关节炎的三级诊断模式即风湿病-历节或尪痹-证候。

类风湿关节炎历史溯源,见表 1-1-1。

表 1-1-1 类风湿关节炎历史溯源

| 西方国家       |                        | 祖国医学                     |                                        |
|------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| 公元前 4500 年 | 美国印第安人遗骨存在类风湿关节炎样骨质侵蚀  | 公元前 11 世纪到公元前 256 年间(周代) | 《足臂十一脉灸经》和《阴阳十一脉灸经》,是“痹”作为病理名词或症状的最早命名 |
| ~19 世纪     | “风湿症”、“痛风”、“风湿性痛风”概念混淆 | 公元前 5 世纪(战国时期)           | 《黄帝内经》,对类风湿关节炎的症状及病因病机、治疗及预后的初步认识      |

续表

| 西 方 国 家 |                                                       | 祖 国 医 学             |                                                |
|---------|-------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|
| 1800 年  | Landré-Beauvais 第一次对类风湿关节炎的临床和病理特点进行比较系统的报道,开始与痛风区分开来 | 205 年左右(东汉)         | 《伤寒论》,首次提出“历节”是多个关节为患,以疼痛为主的独特类型,与类风湿关节炎特征十分相近 |
| 1819 年  | Brodie 报道类风湿关节炎的主要病理改变是滑膜炎                            | 652 年(唐代)           | 《千金要方》,“历节”使骨节变形的明确记载,表现酷似类风湿关节炎               |
| 1859 年  | Garrod 创造“类风湿关节炎”名称                                   | 1584 年(明代)          | 《医林绳墨》,第一次出现对类风湿关节炎皮下结节(或囊肿)的描写                |
| 1878 年  | Weichselbaum 发现滑膜血管翳                                  | 1602 年(明代)          | 《证治准绳》,类风湿关节炎分期的雏形                             |
| 1896 年  | Bannatyne 报道类风湿关节炎的放射学改变                              | 1667 年到 1746 年间(清代) | 《临床指南医案》,提出即类风湿关节炎的专病特点                        |

(李 茹 姜 泉)

## 第一节 流 行 病 学

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性、进行性、侵袭性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病,如果不经正规治疗,病情会逐渐发展,最终导致关节畸形、功能丧失,具有很高的致残率。自20世纪60年代以来,随着RA诊断(分类)标准的制定,欧美国家首先展开了RA的流行病学调查,近年来亚洲国家也进行了此方面的研究。RA分布于世界各地,在不同人群中的发病率在0.01%~0.05%之间,患病率为0.18%~1.07%不等,其发病具有一定的种族差异,印第安人高于白种人,白种人高于亚洲黄种人。RA在各年龄中皆可发病,高峰年龄在30~50岁,一般女性发病多于男性。

## 一、RA的发病情况

## (一) 地区差异

关于RA发病率的数据目前还不完善,很多地区尚没有进行这方面的调查。现有的RA发病率数据显示RA的发病具有一定的地区差异(表2-1-1)。北美和欧洲北部地区RA的发病率约为每年20/10万~50/10万人,日本的调查数据显示RA的发病率较北美和欧洲为高。

表2-1-1 RA在不同人群中的发病率

| 国家/地区 | 发病率(患者例数/1000人) |     |     |       | 作 者                    | 年份   |
|-------|-----------------|-----|-----|-------|------------------------|------|
|       | 平均              | 男性  | 女性  | 年龄    |                        |      |
| 美国    | 0.5             | 0.3 | 0.6 | ≥18   | Doran 等                | 2002 |
| 芬兰    | 0.4             | 0.3 | 0.5 | ≥16   | Savolainen 等           | 2003 |
| 美国    | 0.3             | 0.2 | 0.5 | ≥18   | Chan 等                 | 1993 |
| 芬兰    | 0.3             | 0.2 | 0.4 | ≥16   | Kaipianinen-Seppanen 等 | 2000 |
| 挪威    | 0.3             | 0.2 | 0.4 | ≥20   | Riise 等                | 2000 |
| 挪威    | 0.3             | 0.1 | 0.4 | 20~79 | Uhlig 等                | 1998 |
| 芬兰    | 0.3             | 0.2 | 0.4 | ≥16   | Kaipianinen-Seppanen 等 | 2001 |
| 希腊    | 0.2             | 0.1 | 0.4 | ≥16   | Drosos 等               | 1997 |
| 英国    | 0.2             | 0.1 | 0.3 | ≥16   | Symmons 等              | 1994 |
| 瑞典    | 0.2             | 0.2 | 0.3 | ≥16   | Soderlin 等             | 2002 |
| 法国    | 0.1             | 0.1 | 0.1 | 20~70 | Guillemin 等            | 1994 |