

RHEUMATOID ARTHRITIS
BASIC AND CLINICAL ADVANCE



类风湿关节炎 基础与临床进展

主编 / 张奉春

 复旦大学出版社

类风湿关节炎 基础与临床进展

主编 / 张奉春

 复旦大学出版社

类风湿关节炎基础与临床进展/张奉春主编. —上海: 复旦大学出版社, 2017. 10
ISBN 978-7-309-13272-4

I. 类… II. 张… 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(2017)第 233432 号

类风湿关节炎基础与临床进展

张奉春 主编

责任编辑/魏 岚

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编: 200433

网址: fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售: 86-21-65642857 团体订购: 86-21-65118853

外埠邮购: 86-21-65109143 出版部电话: 86-21-65642845

上海丽佳制版印刷有限公司

开本 890 × 1240 1/16 印张 16.25 字数 425 千

2017 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-13272-4/R · 1638

定价: 188.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社有限公司出版部调换。

版权所有 侵权必究

主 编：张奉春

副 主 编（排名不分先后）：鲍春德 孙凌云 黄烽 毕黎琦

编 委（排名不分先后）：

鲍春德 毕黎琦 陈 盛 陈智勇 戴生明 邓晓莉
杜 蕙 黄 烽 贾 园 李彩凤 李 洁 李 萍
李兴福 李 洋 刘金晶 卢 昕 穆 荣 舒 强
帅宗文 孙凌云 孙闻嘉 吴 迪 吴新宇 徐传辉
许韩师 杨春花 杨娉婷 姚海红 姚中强 叶 绿
叶玉津 张俊梅 张 婷 张振春 张奉春 赵洪军
周 炜 朱浪静

策划总监：肖 飞

策划统筹：宫 健 肖 惠 白 蕊 王敏骏 贾玉华 施 瑛
胡佳敏 张 莉 刘 元 赵永刚 李秋波 孙 懿
周琳娜

主编简介

张奉春,男,主任医师,博士生/博士后导师,享受国务院特殊津贴。1982年毕业于北京医科大学(现北京大学医学部),历任北京协和医院内科住院医师、总住院医师、主治医师和副主任医师,1999年晋升为主任医师。2002~2014年担任北京协和医院风湿免疫科主任,2010年起任北京协和医院内科学系主任。

1987年开始从事风湿专科临床和基础研究。1993~1998年曾先后两次赴美做博士后研究,主要从事自身免疫病发病机制的研究。1996年任中华医学会风湿免疫学分会青年委员。2000年任中华医学会风湿病学分会常委兼学术秘书,2004~2010年任中华医学会风湿病学分会第六、第七届主任委员。2009年起任中国医师协会风湿免疫专科医师分会首届及第二届会长,建立了风湿免疫病教育部重点实验室。



任《中华临床免疫和变态反应杂志》主编、《中华风湿病学杂志》副主编、《中国骨与关节杂志》副主编。主编多部学术专著,包括《风湿病诊断与诊断评析》、《风湿免疫学高级教程》、《类风湿关节炎》、《风湿免疫病学》(全国住院医师培训规划教材)、《协和风湿免疫病答疑》、《风湿病诊疗指南》(第二版)等。

近年来,承担重大新药创制科技重大专项课题“自身免疫性疾病及糖尿病新药临床评价研究技术平台”、国家科技支撑计划课题“干燥综合征诊断方法及诊断标准的建立”、卫生行业专项课题“风湿免疫病诊疗关键技术临床推广及转化应用研究”、卫生部重点学科基金“原发性胆汁性肝硬化的临床和基础研究”及4项国家自然科学基金资助项目、1项“863”和1项13·5课题等重大科研项目。

2005年获中华医学科技奖(第三完成人)、中华医学科技奖二等奖(第二完成人)、教育部科学技术进步奖二等奖(第一完成人);2011年获北京市科学技术奖三等奖(第一完成人);2015年获北京市科学技术进步奖二等奖(第一完成人)及中华医学科技奖三等奖(第一完成人)等。近5年发表SCI收录论文50篇,总影响因子达200。被授予2008年度首都十大健康卫士的称号,2010年获全国医药卫生系统先进个人称号。



序

《类风湿关节炎基础与临床进展》一书的构思来源于手牵手医学百科网(wiki.91sq.com),这本书是该网站的第二本力作。

第一本是《中国风湿病图谱——类风湿关节炎分册》,手牵手医学百科网以平台优势动员全国风湿免疫科医师,收集他们工作中诊治的典型类风湿关节炎(RA)患者图片,经多位知名专家从中选取优秀图片汇集成册。那本图谱是全国风湿免疫科医师集体智慧的结晶,反映了我国 RA 患者的真实状况。可以说那本图谱内容丰富,图片经典,为年轻医师和广大医学爱好者直观的学习和认识 RA 起到了重要作用。

手牵手医学百科网这个平台聚集了很多优秀的中青年风湿免疫病医师,他们思维活跃,有杰出的学术水平。这个平台致力于传播国际风湿领域前沿的学术动态,为国内风湿界注入新鲜活力。可以说这个平台是目前介绍国际风湿病学进展,报道重要风湿免疫病学信息的前哨站,在传递世界风湿病学进展方面发挥了积极作用。

如果把手牵手医学百科网上好的文献系统介绍给读者,这一定是件好事,但仅仅是文献汇编略显枯燥,因此,本书在 RA 系统介绍的基础上,引入经过筛选部分重要文献的结论。这样既介绍了 RA 的基本知识,又介绍了包括基础与临床研究在内的 RA 目前各方面的研究进展。

《类风湿关节炎基础与临床进展》集结全国风湿免疫科精英医师们的群体智慧,相信本书的内容既能让初入风湿免疫病领域者了解 RA 的基本知识,又能让具有一定基础的医务工作者对 RA 的认识有所提高,特别是为有意做 RA 研究的学者提供很多研究方面的思路。

在此,我由衷希望本书能被广大医师和医学爱好者们喜欢!

张奉春

2017 年 11 月



目录

主编简介	9
序	11

上篇 基础研究

第一章 历史	1
第二章 流行病学	2
一、地理及种族分布	2
二、发病趋势	2
三、年龄及性别分布	3
第三章 病因	4
一、遗传因素	4
二、感染因素	9
三、随机因素	11
四、性激素	12
第四章 发病机制	15
一、发病机制的认识过程	15
二、滑膜组织的免疫学变化	15
三、自身免疫的异常	22
四、骨与软骨的破坏	31
第五章 细胞因子与类风湿关节炎	38
一、细胞因子	38
二、细胞因子与 RA 的关系	39
三、细胞因子与 RA 的生物治疗	43

中篇 临床诊断

第六章 关节表现	46
第一节 起病与病程进展	46
一、起病	46
二、病程	46
第二节 关节表现	47
一、RA 的关节病变表现形式	47
二、手和腕	47
三、肘关节	50
四、肩关节	50
五、胸锁关节和胸骨柄体关节	51
六、颈椎	51
七、胸腰椎	52
八、颞颌关节	52
九、环杓关节	52
十、听小骨	53
十一、髋关节	53
十二、膝关节	53
十三、足和踝	54
第七章 关节外表现	56
第一节 皮肤表现	56
一、类风湿结节	56
二、血管炎	57
第二节 肺部表现	58
一、肺实质病变	58
二、胸膜病变	61
三、气道疾病	62
四、肺血管病变	64
五、其他异常	64
六、预后与自然病程	65
第三节 心脏及血管表现	66
一、心包炎	67
二、心肌病变	67
三、心脏传导阻滞和心律失常	67
四、心瓣膜病变	67
五、血管炎	68
第四节 血液系统表现	68
一、贫血	68
二、白细胞的变化	70



三、血小板的变化	71
第五节 肾脏表现	71
一、原发于 RA 的肾脏病	71
二、肾脏淀粉样变	73
三、肾脏继发性损害	73
第六节 神经系统表现	74
第七节 消化系统表现	74
第八节 肝脏表现	75
第九节 眼部表现	75
第十节 口腔表现	76
第十一节 耳鼻喉表现	77
一、环杓关节炎	77
二、类风湿结节	78
三、吞咽问题	78
四、阻塞性睡眠呼吸暂停	79
第十二节 妇科、内分泌表现	79
一、RA 与性激素	79
二、RA 与妊娠	79
第十三节 精神障碍	81
第八章 实验室检查	83
一、红细胞沉降率	83
二、C 反应蛋白和其他急性期蛋白	83
三、细胞因子	84
四、自身抗体	85
五、血脂	87
六、其他血浆成分	87
第九章 影像学表现	89
第一节 病理改变特点	89
第二节 影像学表现	90
一、X 线表现	90
二、其他影像学检查	96
三、美国风湿病学会关于 RA 的 X 线分期	97
四、X 线平片的诊断作用及随访情况	97
第十章 超声诊断	98
一、声像图表现	98
二、鉴别诊断与诊断评价	100
第十一章 滑膜病理	101

第十二章 诊断与鉴别诊断	103
一、诊断标准及其应用	103
二、早期诊断	107
三、鉴别诊断	109
四、特殊类型 RA	111
第十三章 幼年特发性关节炎	115
一、概述	115
二、病因和发病机制	115
三、病理	116
四、临床表现	116
五、实验室检查	120
六、诊断	120
七、鉴别诊断	121
八、治疗	122

下篇 治疗评估

第十四章 治疗概述及策略	125
第一节 治疗概述	125
第二节 治疗策略	126
一、明确诊断 RA 前的治疗	126
二、对已确诊 RA 的治疗	127
三、晚期 RA 的治疗	131
第三节 药物经济学	132
第十五章 非甾体抗炎镇痛药	136
第一节 药物发展史	136
第二节 化学结构及药理学	137
一、化学结构及分类	137
二、药代动力学	138
三、药效学	139
第三节 作用机制	139
一、炎症与炎性介质	140
二、花生四烯酸的代谢	140
三、环氧酶及同工酶的研究	142
第四节 临床应用	145
一、抗风湿作用	145
二、不良反应及对策	145
三、药物间的相互作用	149

四、代表药物举例	149
第五节 药物选择及使用原则	151
一、合理选用药物	151
二、个体化用药原则	152
第十六章 改善病情抗风湿药	154
第一节 甲氨蝶呤	154
一、历史回顾	154
二、化学结构	154
三、药代动力学	155
四、药理学作用	156
五、临床应用	157
六、不良反应和毒性	159
七、与叶酸合用的问题	162
第二节 来氟米特	163
一、药物发展简史	163
二、化学结构	163
三、药代动力学	164
四、药效学研究	164
五、毒理研究	164
六、作用机制	165
七、临床应用	168
八、药物不良事件及处理	173
第三节 环磷酰胺	175
一、理化性质	176
二、药代动力学	176
三、药理学作用	176
四、临床应用	177
五、不良反应	177
第四节 抗疟药	179
一、历史回顾	179
二、定义和化学结构	180
三、药代动力学	181
四、药理学作用	181
五、抗疟药的用药原则	184
第五节 柳氮磺胺吡啶	185
一、历史回顾和化学结构	185
二、药代动力学	186
三、药理学作用	186
四、临床应用	187
五、不良反应和毒性	188

第六节 生物制剂	189
一、肿瘤坏死因子抑制剂	190
二、白细胞介素抑制剂	192
三、B 细胞相关的研究	194
四、T 细胞抑制剂	195
五、新型小分子药物相关研究	195
六、小结	195
第十七章 糖皮质激素类药物	204
第一节 化学结构及作用机制	204
一、化学结构	204
二、肾上腺皮质激素分泌的调节	205
三、药物受体及其对基因转录的影响	206
第二节 抗炎作用	206
一、对炎症调节因子的作用	206
二、对炎症调节细胞的作用	207
三、非免疫调节作用	208
第三节 药代动力学	209
一、药物的吸收	209
二、血浆转运蛋白	209
三、代谢和排除	209
四、半衰期和生物效应	209
五、特殊情况下的药代动力学	210
六、药物相互作用	211
第四节 不良反应	211
一、免疫功能相关的不良反应	212
二、骨骼和肌肉	212
三、胃肠道	212
四、心血管	213
五、皮肤	213
六、精神症状	213
七、眼	214
八、内分泌和代谢	214
九、其他不良反应	215
第五节 与 RA 骨质疏松	215
第六节 在 RA 中的应用	216
第十八章 病情评估及患者自我管理	220
第一节 对病情的评估	220
一、病情评估的重要性	220
二、RA 治疗前的基础评估	221



三、RA 病情活动的评估	221
四、RA 病情改善的评估	223
五、RA 预后的评估	223
六、RA 的生化评估指标	224
第二节 对疾病活动性的评估	224
一、疼痛评分	225
二、实验室检查	225
三、关节指数	225
四、影像学评价	229
五、功能评估	230
第三节 手牵手智能疾病管理系统	233
第四节 影响 RA 预后的因素	238
一、性别	238
二、发病年龄	239
三、关节分布	239
四、疾病的活动性	239
五、关节外表现	239
六、实验室指标	239
七、组织学指标	240
八、影像学	240
九、遗传学	240
十、功能评估	241
十一、教育水平	241
第五节 预防	241
一、RA 的危险因素	242
二、RA 预防的可能方法	242
三、结语	243



第一章 历史

早在 3 000 年前,北美洲古代人类骨骼病变的表现已经提示有类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的存在。1800 年 Augustin-Jacob Landré-Beauvais 首次描述 RA 的临床表现。他报告 9 例女性患有一种与痛风不同的疾病,称为“原发性衰弱型痛风”。他认为“原发性衰弱”是导致该病的原因,且该病与贫穷有关。真正的痛风一般多见于强壮和富有的人群。

1819 年,Brodie BC 比较明确地描述了典型 RA 的慢性进程,他的主要贡献是认识到本病始于滑膜炎,进而导致关节软骨和骨的侵蚀。1857 年,Robert Adams 发现 RA 可以出现皮下结节,称为类风湿结节。

1858 年,Garrod AB 第 1 个区分了痛风和 RA,他表示大多数所谓的“风湿性痛风”与痛风或风湿病均不相关,三者有各自独立的病理基础,同时提示该病是具有风湿性疾病的一些外在特征的关节炎或关节病。Garrod AB 的第 4 个儿子 Archibald Garrod 进一步对这两种疾病做了区分,彻底摒弃了“痛风”的称谓,第 1 个使用“类风湿关节炎”作为疾病的名称。1922 年,英国卫生部批准“类风湿关节炎”作为该病的正式命名。1941 年,美国风湿病学会也相继采用了这一命名。

1867 年,Jean-Martin Charcot 对痛风、风湿热、RA 和骨关节炎进行了临床鉴别。RA 并不罕见,且好发于女性和生活水平较差的社会阶层。

1896 年,Bannatyne Gilber A 发表了第 1 张 RA 受累关节的放射学图像。1904 年,Goldthwait Joel E 首次提出美国关节炎分类法,尝试用放射学标准鉴别萎缩性 RA 和肥大性(骨性)关节炎。1909 年,Edward Nichols 和 Frank Richardson 将滑膜炎引发关节软骨病变的增生性关节炎与原发于关节软骨的退行性关节炎加以鉴别,但他们并没有将病理学表现与 RA 和骨关节炎联系起来。

1912 年,Frank Billings 提出 RA 是针对多种慢性局灶感染的一种反应,并发现了类风湿因子。随后,Cecil Russell L 等于 1927 年得出结论,RA 在大部分病例中是由生物学上一种链球菌的特殊菌株感染诱发的。1932 年,Dawson Martin H 未能确定该细菌,证实上述发现是非特异性的,但他研究发现 RA 患者的血清能凝集不同的细菌悬液。1940 年,Erik Waaler 研究补体固定时观察到:加有兔抗羊细胞血清的绵羊红细胞可被某些 RA 患者的血清所凝集。1947 年,纽约 Rose Harry M 实验室的一位患 RA 的技术员用自己的血清做对照试验时发现,可以凝集绵羊红细胞且滴度很高。这一偶然的发现,促使 Rose 和 Ragan Charles A 建立了敏感的绵羊红细胞凝集反应作为一种诊断 RA 的方法。1956 年,Singer Jacques M 和 Plotz Charles M 提出了以人 γ 球蛋白包被的聚乙烯胶乳颗粒悬液检测类风湿因子的方法。相对于其他作为诊断 RA 的方法,其阳性结果对于诊断和预测 RA 相关不良预后更有意义^[1]。

参考文献

[1] 蒋明,DAVID YU,林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004,5-6.



第二章 流行病学

早在 1960 年,欧美首先开展了类风湿关节炎(RA)的流行病学调查,中国等亚洲国家近年来也进行了此方面的研究。

一、地理及种族分布

在中国的少数地区调查 RA 发病率分别为:汕头地区 0.20%~0.26%、北京郊区 0.34%、山东省 0.36%、上海五角场地区 0.28%、中国台湾农村 0.3%。日本、印尼等亚洲国家的调查也得到了类似的结果,均不到白种人发病率的一半。在欧洲,北英格兰、丹麦、德国、芬兰部分地区 RA 发病率分别为 1.1%、0.8%、0.5%和 0.8%。多项调查显示,北美白种人发病率为 1.0%,北美爱斯基摩人为 0.6%。此外,分布于美洲的印第安人发病率显著高于其他民族,如北美 Chippewa 印第安人为 6.8%;皮马(Pima)印第安人为 5.3%;阿拉斯加印第安人为 2.4%。尽管对这些少数民族调查的样本量小,但仍可看得出显著性差异。总体来说,RA 在各民族中都存在,其发病率印第安人高于白种人,白种人高于亚洲黄种人。地区分布没有提供环境因素的线索,但不同民族发病率差异显著,说明遗传在 RA 的发病中起一定作用。

二、发病趋势

由于人类寿命的延长,近 300 年来 RA 的发病较以往增多。不同研究对 RA 发病率的研究结果不尽相同。自 20 世纪 50 年代以来,有研究显示 RA 的发病率呈下降趋势。例如,Mayo Clinic 对 Rochester 地区的调查发现,1974 年女性 RA 的发病率较 1950 年下降了 50%;有着 RA 高发病率的 Pima 印第安人 1990 年较 1966 年发病率下降了 55%~60%。美国石溪大学的 Di WT 等人对阿根廷布宜诺斯艾利斯(Buenos Aires, CABA)这座城市 2000~2015 年 RA 的发病率研究发现,RA 总发病率为 18.5/万人年,其中女性为 25.2/万人年,男性为 8.8/万人年。这座城市中 RA 发病率在世界范围内处于相对较低的水平,男女发病率比例约为 1:4,两性发病高峰年龄为 60~70 岁^[1]。也有研究显示 RA 的发病率呈增长趋势。例如,加拿大多伦多大学的 Widdifield J 等人研究发现,加拿大安大略省 1996~2010 年 RA 发病率呈增长趋势,发病率从 1996 年 0.5%增长至 2010 年 0.9%^[2]。



三、年龄及性别分布

RA 在各年龄段中皆可发病,但随年龄增长,发病率逐渐增高,以年龄超过 50 岁的女性发病率为最高。美国研究统计 35~44 岁年龄组发病率为 0.9%,45~64 岁为 2.5%,65 岁以上为 4.9%。中国发病率为 0.3%~0.6%,女性多发,为男性的 2~4 倍,20~45 岁为发病高峰年龄^[3]。

参考文献

- [1] Di WT, Vergara F, Bertiller E, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in argentina: A 15-year study [J]. J Rheumatol, 2016,43: 1306-1311.
- [2] Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, et al. The Epidemiology of rheumatoid arthritis in ontario [J] Canada. Arthritis Rheumatol, 2014,66: 786-793.
- [3] 蒋明,DAVID YU,林孝义,等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社,2004,17.



第三章 病因

类风湿关节炎(RA)的病因尚未完全明了,综合研究证实与下列因素有关。

一、遗传因素

家系研究证明遗传因素在 RA 的发病中起重要作用。同卵双生子中的一方患 RA,则另一方的发病率为 30%~50%,而异卵双生子发病的一致性仅为 2%~5%,一般人群的发病率不到 1%。

RA 同其他风湿病一样,在遗传学方面有自己的特点。首先,RA 发病的家族聚集性相对较低。其次,有多个不同基因参与 RA 发病,但没有一个特定的基因是发病所必需或可单独致病的,每个基因各自起一小部分作用,使疾病发生率略有增加,这就是遗传的低外显或不完全外显。第三,遗传因素不仅决定了疾病的易感性,而且与疾病发展的严重程度和临床表现相关,这为我们提供了预测疾病发展的遗传标记物(表 3-1)。

表 3-1 评估自身免疫病的遗传标记物

疾 病	λ_s	λ_{mz}	疾 病	λ_s	λ_{mz}
类风湿关节炎	3~10	20~60	1 型糖尿病	15	60
系统性红斑狼疮	20	250	强直性脊柱炎	54	500
多发性硬化	20	250			

注: ① λ_s 是评估疾病在同胞中的发病率,即 $\lambda_s = \text{疾病同胞发病率} / \text{一般人群发病率}$; λ_{mz} 是评估疾病在同卵双生子中的发病率,即 $\lambda_{mz} = \text{同卵双生子发病率} / \text{一般人群发病率}$ 。② 在不同的研究中 λ_s 常常并不一致,因为在调查时 RA 患者处于不同的疾病时期,起病年龄不同,而且易出现漏诊和误诊。

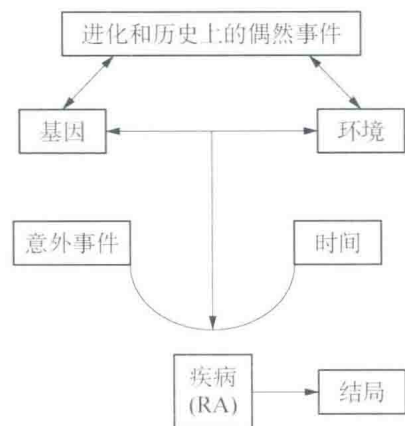


图 3-1 遗传因素在发病中的作用和地位

从图 3-1 中可以看出,遗传因素在 RA 发病中的作用主要有 4 点: ①造成疾病易感的遗传多态性是由于基因漂移的选择性和随机效应等多种原因引发的。②等位基因的变异体可以与环境因素相互作用,从而增加患病的危险性。这种相互作用可反复发生,并可能会逐渐累积。对于 RA 来说,年龄是发病的危险因素之一。③意外事件无疑在发病中起一定作用,在很大的程度上,随机因素在疾病中往往被忽视。④上述这些因素的相互作用最终影响疾病的结局。

之前,对 RA 遗传因素的认识主要集中在对人类白细胞抗原(HLA)的研究。近年来,随着生物技术的飞速发展,发现 HLA