

临床疾病诊疗学

孙彩霞 杜 勇 陈 萌◎主编

天津出版传媒集团

天津科学技术出版社

临床疾病诊疗学

孙彩霞 杜 勇 陈 萌 主编

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床疾病诊疗学 / 孙彩霞, 杜勇, 陈萌主编. — 天津: 天津科学技术出版社, 2018.3

ISBN 978-7-5308-9798-0

I. ①临… II. ①孙… ②杜… ③陈… III. ①疾病-诊疗 IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 109112 号

责任编辑: 张 婧 王朝闻

天津出版传媒集团

 **天津科学技术出版社**

出版人: 蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话: (022) 23332400

网址: www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

开本 700×1000 1/16 印张 13 字数 250 000

2018 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 60.00 元

《临床疾病诊疗学》

编写委员会

主 编

孙彩霞 河北大学附属医院

杜 勇 河北大学附属医院

陈 萌 河北大学附属医院

副主编

张胜逆 河北大学附属医院

张 涛 河北大学附属医院

郭 莉 河北大学附属医院

崔 蕾 河北大学附属医院

蔡 耘 河北大学附属医院

王楚涵 河北大学附属医院

刘 渤 河北大学附属医院

李 强 河北大学附属医院

参 编

许鸣华 河北大学附属医院

耿 艳 河北大学附属医院

滑志娟 河北大学附属医院

张彩菊 河北大学附属医院

胡楠楠 河北大学附属医院

尹 玲 河北大学附属医院

贾艳辉 河北大学附属医院

苏 红	河北大学附属医院
沈 茜	河北大学附属医院
史立会	河北大学附属医院
赵雪莲	河北大学附属医院
马慧娜	河北大学附属医院
郝迎春	河北大学附属医院
薛 蕾	河北大学附属医院

目 录

第一章	类风湿关节炎	1
第二章	系统性红斑狼疮	18
第三章	干燥综合征	46
第四章	硬皮病	61
第五章	特发性炎性肌病	81
第六章	混合性结缔组织病	95
第七章	未分化结缔组织病	103
第八章	强直性脊柱炎	110
第九章	银屑病关节炎	128
第十章	肠病性关节炎	136
第一节	肠病性关节炎	138
第二节	各种不同类型的肠病性关节炎	143
第十一章	反应性关节炎	148
第十二章	未分化脊柱关节炎	152
第十三章	大动脉炎	164
第十四章	肉芽肿性多血管炎	175
第十五章	显微镜下多血管炎	183
第十六章	Churg-Strauss 综合征	189

第一章 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病。本病表现为以双手、腕、膝、距小腿和足关节等小关节受累为主的对称性、持续性多关节炎。此外,患者尚可有发热、贫血、皮下结节及淋巴结肿大等关节外表现。血清中可出现类风湿因子(rheumatoid factor, RF)及抗环瓜氨酸多肽(anticyclicitrullinated peptides, CCP)抗体等多种自身抗体。病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成。未经正确治疗的 RA 可迁延不愈,出现关节的软骨和骨破坏,最终可导致关节畸形和功能丧失。

【流行病学】

RA 可发生于任何年龄,以 30—50 岁为发病的高峰。本病以女性多发,男女患病比例约 1:3。我国大陆地区的 RA 发病率为(22~60)/10 万,患病率为 0.2%~0.4%。

【病因与发病机制】

1.病因 一般认为,类风湿关节炎的发病,是具有遗传倾向的个体通过接触到特定的环境危险因素后产生。这些遗传因素和环境危险因素相互作用导致内在的免疫系统的紊乱,从而在大部分病例中产生了自身抗体,例如类风湿因子和抗瓜氨酸抗体,进而产生了前炎症因子,最终导致一系列的炎症性关节炎改变。

在过去的几十年中,流行病学研究鉴定了大量的类风湿关节炎的潜在环境危险因素,如 EB 病毒(EBV)、细小病毒 B19 及结核分枝杆菌、人乳头瘤病毒(HPV)等。而近年来在欧洲白种人后裔的遗传研究的突破,使得我们对该病发病的遗传学结构有了更深入的理解。

这些不断对类风湿关节炎的认识,使得我们意识到该病并非一种单纯的疾病,而是一系列不同表型混合的综合征。对于不同的亚型,最好的区分方式是将对瓜氨酸反应的不同分为抗体阳性和抗体阴性两组。这两组疾病不仅在临床上表现、治疗反应、而且在易患危险因素和遗传背景上均有不同。

2.发病机制 类风湿关节炎的发病机制尚不完全清楚,多数人认为类风湿关节炎实际上是由多个不同的疾病亚型组成。这些疾病的亚型可能是激发不同的炎症因子反应的结果,炎症反应导致了持续的滑膜炎症和关节软骨以及邻近骨骼的

破坏。

(1) 炎症:炎症反应的一个核心内容就是肿瘤坏死因子的过表达,该细胞因子参与的炎症反应通路可以造成滑膜的炎症和关节的损毁。肿瘤坏死因子的过表达通常是由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、滑膜成纤维样细胞和巨噬细胞的共同作用引起。这一炎症过程会导致许多相关细胞因子的过度表达,如白介素-6 等,而后者又可以促成持续的炎症和关节破坏。

(2) 滑膜细胞和软骨细胞:在类风湿关节炎受累关节中,主要受累的细胞类型为滑膜和软骨细胞。滑膜细胞可以分为成纤维细胞样滑膜细胞和巨噬细胞样滑膜细胞。而前炎症性细胞因子的过表达被为是巨噬细胞样滑膜细胞作用的结果。在类风湿关节炎中,成纤维细胞样滑膜细胞的表现与健康人的有所不同。在实验动物模型中,将成纤维样滑膜细胞与软骨培养,可以导致该细胞侵蚀软骨,这被认为是与关节破坏相关的行为。对关节破坏的诸多研究表明,破骨细胞的激活是骨骼侵蚀的一个重要原因。这个研究发现也可以一个研究来证明,即通过特异的阻断破骨细胞活性可以减轻关节的损毁然后并不能影响关节的验证情况。仍不清楚的是关节炎症的起因,究竟是骨骼为首要原因,然后累及关节,或者是相反的情形。一种观点认为,类风湿关节炎是在关节中起病,原因就是病理条件下成纤维样滑膜细胞具有异常表现,并且可以扩散至整个关节,提示可能为多关节炎的原因。免疫炎症反应的调节取决于不同类型细胞的数量和活性。研究者对于特定抗原诱导的关节炎小鼠模型进行了一些关节炎免疫炎症反应的研究,发现在小鼠模型中,通过注射特定低剂量的 T 细胞可以缓解关节炎症,证明 T 细胞可以起到保护作用。后继实验继续将这些实验发现应用于临床研究。

(3) 自身抗体:类风湿因子是一个经典的自身抗体,类风湿因子的 IgM 和 IgA 型都是重要的病原学标记,可以直接作用用于 IgG 的 Fc 段。另一类自身抗体,或者说更加重要的是一些针对瓜氨酸肽(ACPA)的抗体。就绝大部分病人而言,抗瓜氨酸肽抗体阳性的病人同样会类风湿因子检测阳性。抗瓜氨酸肽抗体似乎对于诊断更加特异和敏感,而且对于一些难于判断预后的特征如进展性关节破坏等,更加有效。进一步研究发现,这些抗体与不同的病人亚群和疾病的不同阶段相关。类风湿关节炎病人中有 50%~80%是类风湿因子或者抗瓜氨酸肽阳性,或者都阳性。抗体反应的成分随着时间不同而变化,在早期类风湿关节炎中缺乏特异性,而在疾病的后期,更加完整的抗体反应会逐渐形成,会出现更多的表位和异构体。从动物模型和体外研究的数据证明,抗瓜氨酸特异性抗体是导致动物模型关节炎的基础。临床研究也证明,类风湿因子和抗瓜氨酸抗体阳性的病人与所谓自身抗体阴性病

人有所不同。例如,从组织学上看,抗瓜氨酸阳性的病患在滑膜组织的淋巴细胞数目更多,而抗瓜氨酸抗体阴性的类风湿关节炎拥有更多的纤维化组织和更加增厚的关节内膜。抗瓜氨酸抗体阳性的患者相对来说关节损害更加严重,而且治疗的缓解率更低。

(4)遗传学:类风湿关节炎的危险因素 50% 归咎于遗传因素。在这方面的研究进展主要在于鉴定疾病相关的遗传结构变异(单核苷酸多态性);现已鉴定了超过 30 多个遗传区域与该病相关。然而,目前除了 PTPN22 和 HLA 区域,近年来许多鉴定的易患基因在人群整体中都是相当普遍。因此,对于个体来说,它们导致发病的风险是相当低的。同时,研究表明,很多易患位点实际上还和其他一些自身免疫性疾病密切相关,并且一些基因分别属于相互不同的导致炎症反应的生物学通路中。在遗传研究中发现抗瓜氨酸肽抗体阳性病人的遗传易患基因具有一定特点,并且具有特定的 HLA—DRB1 等位基因。这些 HLA 等位基因具有一个共同的序列,被称之为“共享表位”。目前认为,一些抗原被一种瓜氨酸化的过程修饰,在这种过程中,翻译后的蛋白质被进一步修饰,精氨酸变为瓜氨酸。据信在这种变化后,抗原可以被具有共享表位序列的 HLA 复合体所结合。同时,一系列具有类似结构的 RA 抗原也可以与特定的 HLA 分结合,通过“分子模拟”机制在免疫反应上游触发免疫反应。这种过程的结果就是自身耐受被破坏,从而产生了针对这些抗原的自身抗体。一般认为,类风湿关节炎的遗传学风险因子或者与抗瓜氨酸抗体阳性疾病相关或者与抗瓜氨酸抗体阴性相关。而对于类风湿关节炎的环境危险因素来说,研究最为充分的是吸烟,这种危险因素是与抗瓜氨酸抗体阳性疾病,特别是 HLA—DRB1 共享表位阳性的相关。遗传学研究认为,类风湿关节炎是一种多种病因混合叠加的综合征。

【病理】

类风湿关节为病变的组织变化虽可因部位而略有变异,但基本变化相同。其特点有:①弥漫或局限性组织中的淋巴或浆细胞浸润,甚至淋巴滤泡形成;②血管炎,伴随内膜增生管腔狭小、阻塞,或管壁的纤维蛋白样坏死;③类风湿肉芽肿形成。

1. 关节腔早期变化 滑膜炎,滑膜充血、水肿及大量单核细胞、浆细胞、淋巴细胞浸润,有时有淋巴滤泡形成,常有小区浅表性滑膜细胞坏死而形成的糜烂,并覆有纤维素样沉积物。后者由含有少量 7 球蛋白的补体复合物组成,关节腔内有包含中性粒细胞的渗出物积聚。滑膜炎的进一步变化是血管翳形成,其中除增生的成纤维细胞和毛细血管使滑膜绒毛变粗大外,并有淋巴滤泡形成,浆细胞和粒细胞

浸润及不同程度的血管炎,滑膜细胞也随之增生。在这种增生滑膜的细胞或淋巴、浆细胞中含有可用荧光素结合的抗原来检测出类风湿因子、 λ 球蛋白或抗原抗体原合物。

血管翳可以自关节软骨边缘处的滑膜逐渐向软骨面伸延,被覆于关节软骨面上,一方面阻断软骨和滑液的接触,影响其营养。另外也由于血管翳中释放某些水解酶对关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱中的胶原基质的侵蚀作用,使关节腔破坏,上下面融合,发生纤维化性强硬、错位,甚至骨化,功能完全丧失,相近的骨组织也产生失用性的稀疏。

2. 关节外病变 有类风湿小结,见于 10%~20% 病例。在受压或摩擦部位的皮下或骨膜上出现类风湿肉芽肿结节,中央是一团由坏死组织、纤维素和含有 IgG 的免疫复合物沉积形成的无结构物质,边缘为栅状排列的成纤维细胞。再外则为浸润着单核细胞的纤维肉芽组织。少数病员肉芽肿结节出现在内脏器官中。

3. 动脉病变 类风湿关节炎时脉管常受侵犯,动脉各层有较广泛炎性细胞浸润。急性期用免疫荧光法可见免疫球蛋白及补体沉积于病变的血管壁。其表现形式有 3 种:①严重而广泛的大血管坏死性动脉炎,类似于结节性多动脉炎。②亚急性小动脉炎,常见于心肌、骨骼肌和神经鞘内小动脉,并引起相应症状。③末端动脉内膜增生和纤维化,常引起指(趾)动脉充盈不足,可致缺血性和血栓性病变;前者表现为雷诺现象、肺动脉高压和内脏缺血,后者可致指(趾)坏疽,如发生于内脏器官则可致死。

4. 肺部损害 可以有:①慢性胸膜渗出,胸腔积液中所见“RA”细胞是含有 IgG 和 IgM 免疫复合物的上皮细胞。②Caplan 综合征是一种肺尘病,与类风湿关节炎肺内肉芽肿相互共存的疾病。已发现该肉芽肿有免疫球蛋白和补体的沉积,并在其邻近的浆细胞中可检出 RF。③间质性肺纤维化,其病变周围可见淋巴样细胞的集聚,个别有抗体的形成。

淋巴结肿大可见于 30% 的病例,有淋巴滤泡增生,脾大尤其是在 Felty 综合征。

【临床表现】

关节病变是 RA 最常见和最主要的临床症状表现。亦可表现为血管炎,侵犯周身各脏器组织,形成系统性疾病。

RA 的起病方式有不同的分类方法。按起病的急缓分为隐匿型(约占 50%)、亚急性型(占 35%~40%)、突发型(占 10%~25%)三类。按发病部位分为:多关节型、少关节型、单关节型及关节外型。最常以缓慢而隐匿方式起病,在出现明显关节症状前有数周的低热、乏力、全身不适、体重下降等症状,以后逐渐出现典型关节

症状。少数则有较急剧的起病,在数天内出现多个关节症状。

RA 的病程一般分为以下 3 种类型。①进展型(progressive disease):占病人总数的 65%~70%,急性或慢性起病,没有明显的自发缓解期,适当治疗后病情可暂时好转,但停药后或遇有外界诱发因素时可导致复发。②间歇性病程(intermittent-course):占病人总数的 15%~20%。起病较缓和,通常少数关节受累,可自行缓解,整个病程中病情缓解期往往长于活动期。③长期临床缓解(longclinical remissions):占病人总数 10%左右,较少见,多呈急性起病,并伴有显著关节痛及炎症。

1. 关节表现

(1)疼痛与压痛:关节疼痛(pain)和压痛(tender-ness)往往是最早的关节症状。最常出现的部位为双手近端指间关节(PIP)、掌指关节(MCP)、腕关节,其次是足趾、膝、距小腿、肘、肩等关节,胸锁关节、颈椎、颞颌关节等也可受累。多呈对称性、持续性。

(2)关节肿胀(swellmg):多因关节腔积液、滑膜增生及关节周围组织水肿所致。以双手近端指间关节、掌指关节、腕关节最常受累,尤其手指近端指间关节多呈梭形肿胀膨大。膝关节肿胀,有浮髌现象。其他关节也可发生。

(3)晨僵(morningstiffness):是指病变关节在静止不动后出现关节发紧、僵硬、活动不灵或受限,尤以清晨起来时最明显。其持续时间长短可作为衡量本病活动程度的指标之一。95%以上的 RA 病人有晨僵。其他病因的关节炎也可出现晨僵,但不如本病明显。

(4)关节畸形(jointdeformity):多见于较晚期病人。因滑膜炎的血管翳破坏了软骨和软骨下的骨质,造成关节纤维强直或骨性强直。又因关节周围的肌腱、韧带受损使关节不能保持在正常位置,出现关节的半脱位,如手指可出现尺侧偏斜、天鹅颈样畸形等。关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为严重。

(5)关节功能障碍:关节肿痛和畸形造成了关节的活动障碍。美国风湿病学会将因本病而影响生活能力的程度分为 4 级,即关节功能分级。

I 级 能照常进行日常生活和各项工作。

II 级 可进行一般的日常生活和某些职业工作,但其他项目的活动受限。

III 级 可进行一般的日常生活,但对参与某种职业工作或其他项目活动受限。

IV 级 日常生活的自理和参加工作的能力均受限。

2. 关节外表现 关节外表现是类风湿关节炎临床表现的重要组成部分,反应出 RA 是一个系统性疾病,而不仅局限于关节。

(1)类风湿结节:是本病较特异的皮肤表现。确诊 RA 的病人 15%~25%有类风湿结节,这些病人的 RF 常为阳性。多位于关节伸面、关节隆突及受压部位的皮下,如前臂伸面、肘鹰嘴突附近、枕部、跟腱等处,可单发或多发,质地较硬,通常无压痛。类风湿皮下结节的出现多见于 RA 高度活动期,并常提示有全身表现。

(2)类风湿血管炎:发生率约为 25%,可累及大、中、小血管,导致多种临床表现。皮肤是小血管炎最常累及的部位,查体能观察到的有指甲下或指端出现的小血管炎,少数引起局部组织的缺血性坏死,严重者可见单发或多发的指端坏疽。在眼部造成巩膜炎,严重者因巩膜软化而影响视力。

(3)胸膜和肺:10%~30%的类风湿关节炎病人可出现这些损害,常见的胸膜和肺损害包括胸膜炎、间质性肺炎、肺间质纤维化、肺类风湿结节、肺血管炎和肺动脉高压。其中,肺间质纤维化和胸膜炎最为常见。

(4)心脏:心包炎是最常见心脏受累的表现。通过超声心动图检查约 30%出现少量心包积液,多见于关节炎活动和 RF 阳性的患者,一般不引起临床症状。其他可见心瓣膜受累、心肌损害等。20%的患者有不同程度的冠状动脉受累。

(5)胃肠道:患者可有上腹不适、胃痛、恶心、纳差、甚至黑粪,但均与服用抗风湿药物,尤其是非甾体抗炎药有关。很少由 RA 本身引起。

(6)肾:本病的血管炎很少累及肾。若出现尿的异常则要考虑因抗风湿药物引起的肾损害。也可因长期的类风湿关节炎而并发淀粉样变。

(7)神经系统:病人可伴发感觉型周围神经病、混合型周围神经病、多发性单神经炎、颈脊髓神经病、嵌压性周围神经病及硬膜外结节引起的脊髓受压等。脊髓受压多由 RA 累及颈椎导致,表现为渐起的双手感觉异常和力量减弱,腱反射多亢进,病理反射阳性。周围神经多因滑膜炎受压导致,如正中神经在腕关节处受压而出现腕管综合征。多发性单神经炎则因小血管炎的缺血性病变造成。

(8)血液系统:本病可出现小细胞低色素性贫血,贫血因病变本身所致或因服用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量出血所致。血小板增多常见,程度与关节炎和关节外表现相关。淋巴结肿大常见于活动性 RA,在腋窝、滑车上均可触及肿大淋巴结。Felty 综合征是指类风湿关节炎者伴有脾大、中性粒细胞减少,有的甚至有贫血和血小板减少。

(9)干燥综合征:30%~40%本病患者出现此综合征。口干、眼干的症状多不明显,必须通过各项检验方证实有干燥性角结膜炎和口干燥征。

【辅助检查】

1.血象 有轻至中度贫血。活动期患者血小板增高。白细胞及分类多正常。

2.细胞沉降率 是 RA 中最常用于监测炎症或病情活动的指标。本身无特异性,且受多种因素的影响,在临床上应综合分析。

3.C 反应蛋白 是炎症过程中在细胞因子刺激下由肝产生的急性期蛋白,它的增高说明本病的活动性,是目前评价 RA 活动性最有效的实验室指标之一。

4.自身抗体

(1)类风湿因子(rheumatoidfactor,RF):是抗人或动物 IgG Fc 片段上抗原决定簇的特异性抗体,可分为 IgM, IgG, IgA 等型。在常规临床工作中测得的为 IgM 型 RF,它见于约 70%的患者血清。通常,RF 阳性的病人病情较重,高滴度 RF 是预后不良指标之一。但 RF 也出现在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、系统性硬化、亚急性细菌性心内膜炎、慢性肺结核、高球蛋白血症等其他疾病,甚至在 5%的正常人也可以出现低滴度 RF。因此,RF 阳性者必须结合临床表现,才能诊断本病。

(2)抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-CCPantibody):瓜氨酸是 RA 血清抗聚角蛋白微丝蛋白相关抗体识别的主要组成型抗原决定簇成分,抗 CCP 抗体为人工合成抗体。最初研究显示,RA 中 CCP 抗体的特异性高达 90%以上,至少 60%~70%的 RA 患者存在该抗体。与 RF 联合检测可提高 RA 诊断的特异性。抗 CCP 抗体阳性患者放射学破坏的程度较抗体阴性者严重,是预后不良因素之一。其他 ACPA 抗体还包括:抗角蛋白抗体(AKA)、抗核周因子(APF),近几年的研究发现,抗突变型瓜氨酸在波形蛋白(MCV)、PAD4 抗体等也与 RA 相关。

5.免疫复合物和补体 70%患者血清中出现各种类型的免疫复合物,尤其是活动期和 RF 阳性患者。在急性期和活动期,患者血清补体均有升高,只有在少数有血管炎患者出现低补体血症。

6.关节滑液 正常人的关节腔内的滑液不超过 3.5ml。在关节有炎症时滑液就增多,滑液中的白细胞计数明显增多,达 2 000~75 000/L,且中性粒细胞占优势。其黏度差,含糖量低于血糖。

7.影像学检查 目前常用的方法包括 X 线平片、CT, MRI, B 型超声和核素扫描。

X 线平片是最普及的方法,对本病的诊断、关节病变的分期、监测病变的演变均很重要,其中以手指及腕关节的 X 线片最有价值,但对早期病变不能明确显示。X 线片中可以见到关节周围软组织的肿胀阴影,关节端的骨质疏松(1期);关节间隙因软骨破坏而变得狭窄(2期);关节面出现虫凿样破坏性改变(3期);晚期则出现关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直(4期)。

CT 检查目前也比较普及,优点是相对廉价、图像清晰,主要用于发现骨质病

变,对软组织及滑膜效果不佳。MRI 是目前最有效的影像学方法,对早期病变敏感,尤其是观察关节腔内的变化非常有效,但其费用较高、耗时较长、扫描关节数目有限等因素阻碍了其广泛应用。B 超检查相对廉价,经适当培训后的风湿病医师进行操作,可用于常规临床工作,在确定和量化滑膜炎方面价值明确,但超声检测的滑膜炎程度对将来出现骨侵袭的预测价值有待进一步研究。

【诊断】

1. 诊断标准 RA 的诊断主要依靠病史及临床表现,结合实验室检查及影像学检查。

典型病例按 1987 年美国风湿病学会(ACR)的分类标准(表 1-1)诊断并不困难,但对于不典型及早期 RA 易出现误诊或漏诊。对这些患者,除 RF 和抗 CCP 抗体等检查外,还可考虑 MRI 及超声检查,以利于早期诊断。对可疑 RA 的患者要定期复查和随访。

2009 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出了新的 RA 分类标准和评分系统,即:至少 1 个关节肿痛,并有滑膜炎的证据(临床或超声或 MRI);同时排除了其他疾病引起的关节炎,并有典型的常规放射学 RA 骨破坏的改变,可诊断为 RA。另外,该标准对关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 个部分进行评分,总得分 6 分以上也可诊断 RA(表 1-1)。

2. 病情的判断 判断 RA 活动性的指标包括疲劳的程度、晨僵持续的时间、关节疼痛和肿胀的数目和程度以及炎性指标(如 ESR, CRP)等。临床上可采用 DAS28 等标准判断病情活动程度。此外,RA 患者就诊时应应对影响其预后的因素进行分析,这些因素包括病程、躯体功能障碍(如 HAQ 评分)、关节外表现、血清中自身抗体和 HLA-DR1/DR4 是否阳性,以及早期出现 X 线提示的骨破坏等。

3. 缓解标准 RA 临床缓解标准:①晨僵时间低于 15min;②无疲劳感;③无关节痛;④活动时无关节痛或关节无压痛;⑤无关节或腱鞘肿胀;⑥血细胞沉降率(魏氏法):女性<30mm/h,男性<20mm/h。

符合 5 条或 5 条以上并至少连续 2 个月者考虑为临床缓解;有活动性血管炎、心包炎、胸膜炎、肌炎和近期无原因的体重下降或发热,则不能认为缓解。

【鉴别诊断】

在 RA 的诊断中,应注意与骨关节炎、痛风性关节炎、血清阴性脊柱关节病(uSpA)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)及硬皮病等其他结缔组织病所致的关节炎鉴别。

表 1-1 1987 年美国风湿病学会类风湿关节炎分类标准

定义	注释
晨僵	关节及其周围僵硬感至少持续 1h(病程≥6 周)
3 个或 3 个区域以上关节部位的关节炎	医生观察到下列 14 个区域(左侧或右侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、距小腿跖趾关节)中累及 3 个,且同时软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起)(病程周)
手关节炎	腕、掌指或近端指间关节炎中,至少有一个关节肿胀(病程>6 周)
对称性关节炎	两侧关节同时受累(双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时,不一定绝对对称)(病程>6 周)
类风湿结节	医生观察到在骨突部位,伸肌表面或关节周围有皮下结节
类风湿因子阳性	任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常,而该方法在正常人群中的阳性率<5%
放射学改变:	在手和腕的后前位相上有典型的类风湿关节炎放射学改变;必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

注:以上 7 条满足 4 条或 4 条以上并排除其他关节炎即可诊断类风湿关节炎

表 1-2 ACR/EULAR 2009 年 RA 分类标准和评分系统

关节受累情况		得分(0~5 分)
受累关节情况	受累关节数	
中大关节	1	0
	2~10	1
小关节	1~3	2
	4~10	3
至少 1 个为小关节 >10	5	
血清学		得分(0~3 分)
RF 或抗 CCP 抗体均阴性		0
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项低滴度阳性		2
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项高滴度(>正常上限 3 倍)阳性		3
滑膜炎持续时间		得分(0~1 分)
<6 周		0
>6 周		1
急性时相反应物		得分(0~1 分)
CRP 或 ESR 均正常		0
CRP 或 ESR 增高		1

1.骨关节炎 该病在中老年人多发,主要累及膝、髋等负重关节。活动时关节痛加重,可有关节肿胀和积液。部分患者的远端指间关节出现特征性赫伯登(Heb-

erden) 结节,而在近端指关节可出现布夏得(Bouchard)结节。骨关节炎患者很少出现对称性近端指间关节、腕关节受累,无类风湿结节,晨僵时间短或无晨僵。此外,骨关节炎患者的ESR多为轻度增快,而RF阴性。X线显示关节边缘增生或骨赘形成,晚期可由于软骨破坏出现关节间隙狭窄。

2. 痛风性关节炎 该病多见于中年男性,常表现为关节炎反复急性发作。好发部位为第一跖趾关节或跗关节,也可侵犯膝、距小腿、肘、腕及手关节。本病患者血清自身抗体阴性,而血尿酸水平大多增高。慢性重症者可在关节周围和耳郭等部位出现痛风石。

3. 银屑病关节炎 该病以手指或足趾远端关节受累更为常见,发病前或病程中出现银屑病的皮肤或指甲病变,可有关节畸形,但对称性指间关节炎较少,RF阴性。

4. 强直性脊柱炎 本病以青年男性多发,主要侵犯骶髂关节及脊柱,部分患者可出现以膝、距小腿、髋关节为主的非对称性下肢大关节肿痛。该病常伴有肌腱端炎,HLA-B27阳性而RF阴性。骶髂关节炎及脊柱的X线改变对诊断有重要意义。

5. 其他疾病所致的关节炎 SS及SLE等其他风湿病均可有关节受累。但是这些疾病多有相应的临床表现和特征性自身抗体,一般无骨侵蚀。不典型的RA还需要与感染性关节炎、反应性关节炎和风湿热等鉴别。

【治疗】

1. 治疗原则 RA的治疗目的包括:①缓解疼痛;②减轻炎症;③保护关节结构;④维持功能;⑤控制系统受累。

2. 一般治疗 强调患者教育及整体和规范治疗的理念。适当的休息、理疗、体疗、外用药、正确的关节活动和肌肉锻炼等对于缓解症状、改善关节功能具有重要的作用。

3. 药物治疗 治疗RA的常用药物包括非甾类抗炎药(NSAIDs)、改善病情的抗风湿药(DMARDs)、生物制剂、糖皮质激素和植物药。

(1) 非甾体抗炎药:非甾体抗炎药(non-steroid-al anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是在类风湿关节炎中最常使用并且可能最为有效的辅助治疗,可以起到止痛和抗炎的双重作用。这类药物主要通过抑制环氧化酶活性,减少前列腺素、前列环素、血栓素的产生而具有抗炎、止痛、退热及减轻关节肿胀的作用,是临床最常用的RA治疗药物。近年来的研究发现,环氧化酶有两种同功异构体,即环氧化酶-1(COX-1)和环氧化酶-2(COX-2)。选择性COX-2抑制药(如昔布类)与非选择性的传统NSAIDs相比,能明显减少严重胃肠道不良反应。

目前常用的非甾体类抗炎药很多,大致可分为以下几种。

①水杨酸类:最常用的是乙酰水杨酸,即阿司匹林。它的疗效肯定,但不良反应也十分明显。阿司匹林的制剂目前多为肠溶片,用于治疗时要密切注意其不良反应。

②芳基烷酸类:是一大类药物,通常分为芳基乙酸和芳基丙酸两类,已上市的常见品种有:布洛芬、芬必得、萘普生等。芬必得是布洛芬的缓释剂,该类药物不良反应较少,患者易于接受。

③吲哚乙酸类:有吲哚美辛、舒林酸等。此类药物抗炎效果突出,解热镇痛作用与阿司匹林相类似。本类药中,以吲哚美辛抗炎作用最强,舒林酸的肾毒性最小,老年人及肾功能不良者应列为首选。

④灭酸类:有甲灭酸、氯灭酸、双氯灭酸和氟灭酸等。临床上多用氟灭酸。

⑤苯乙酸类:主要是双氯芬酸钠,抗炎、镇痛和解热作用都很强。它不仅有口服制剂,还有可以在局部应用的乳胶剂以及缓释剂,可以减轻胃肠道不良反应。

⑥昔康类:有炎痛昔康等,因其不良反应很大,近来已很少使用。

⑦吡唑酮类:有保泰松、羟布宗等。本药因毒性大已不用。

⑧昔布类:有塞来昔布、帕瑞昔布等。此类药物为选择性 COX-2 抑制药,可以明显降低胃肠道的不良反应。

NSAIDs 对缓解患者的关节肿痛,改善全身症状有重要作用。2008 年 ACR 发表了关于 NSAIDs 使用的白皮书,明确指出选择性和非选择性 NSAIDs 在风湿病领域仍然是最有用的药物,但是临床医生须重视其存在的胃肠道、心血管、肾等不良反应。实际上,英国国立临床规范研究所(NICE)、欧盟药品评审委员会(EMA)以及《中国骨关节炎诊治指南》都强调 NSAIDs 用药的风险评估的重要性。其主要不良反应包括胃肠道症状、肝肾功能损害以及可能增加的心血管不良事件。根据现有的循证医学证据和专家共识,NSAIDs 应用原则如下。

第一,药物选择个体化,即如果患者没有胃肠道和心血管风险,则临床医生可以处方任何种类的 NSAIDs 药物。研究显示,NSAIDs 之间镇痛疗效相当。对有消化性溃疡病史者,宜用选择性 COX-2 抑制药或其他 NSAIDs 加质子泵抑制药;老年人可选用半衰期短或较小剂量的 NSAIDs;心血管高危人群应谨慎选用 NSAIDs,如需使用建议选用对乙酰氨基酚或萘普生;肾功能不全者应慎用 NSAIDs;用药期间注意血常规和肝肾功能的定期监测。

第二,剂量应用个体化。当患者在接受小剂量 NSAIDs 治疗效果明显时,就尽可能用最低的有效量、短疗程;若治疗效果不明显时,其治疗策略不是换药,而是增