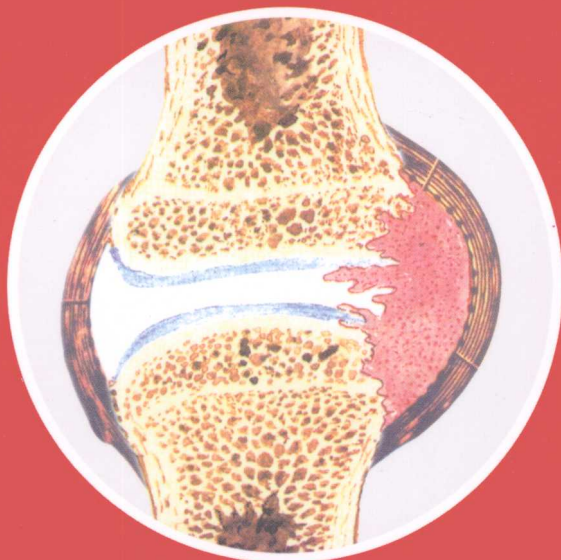


FENFSHIXING JIBING DE ZHENDUAN YU ZHILIAO

风湿性疾病的 诊断与治疗

主编 ◎ 刘嘉玲 王美美



军事医学科学出版社

风湿性疾病的诊断与治疗

主 编 刘嘉玲 王美美

副主编 李向培 邹和建

编 委 (以姓氏笔画为序)

王美美 刘 琼 刘嘉玲

刘璘琛 许 晋 李向培

邹和建 赵书山 施 青

顾昞丽 钱 龙 徐晓葵

秘 书 苗 蕾

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

风湿性疾病的诊断与治疗/刘嘉玲,王美美主编.

-北京:军事医学科学出版社,2007.12

ISBN 978-7-80121-964-0

I. 风… II. ①刘… ②王… III. 风湿病-诊疗
IV. R593.21

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第158252号

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路27号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759,

86703183,86702802

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmsp.cn>

印装:廊坊金盛源印务有限公司

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:27.75

字数:537千字

版次:2008年1月第1版

印次:2008年1月第1次

定价:56.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书介绍了常见风湿性疾病病因、临床特征、诊断与鉴别诊断,并且重点叙述了各种常见风湿病的现代治疗原则与具体实施方案。在药物治疗方面还介绍了最新循证医学研究发现与合理、安全用药问题。

本书可供风湿科、骨科、内科、老年医学科等医师参阅。

前 言

风湿性疾病是一大类以关节病变为主要表现并伴有全身多脏器损害的自身免疫性疾病。近年,各种风湿性疾病在我国发病率明显增长,由于本类疾病常反复发作、迁延不愈,故既影响病人生活质量,又给患者及其家庭造成沉重的经济负担与精神压力。

近年来,国内外学者对风湿性疾病的病因、发病机制、诊断方法与治疗手段进行了大量研究,并取得了显著成绩。有鉴于此,应军事医学科学出版社之约,本书编者特邀请多位长期从事风湿性疾病研究与临床工作的专家,以临床实践经验为基础,结合国内外研究最新进展撰写本书,以反映本领域的新理论、新发现与新疗法。

本书特点是在系统介绍常见风湿性疾病的病因、临床特征、诊断与鉴别诊断的基础上,重点并详细叙述各种常见风湿病的现代治疗原则与具体实施方案。在药物治疗方面尚介绍了最新循证医学研究发现与合理、安全用药问题。

本书共分14篇46章。最后一篇详细阐述了风湿性疾病五大类主要治疗药物的临床应用进展;此外,还简要介绍了基因治疗的概念与前景。

编者在写作中努力收集风湿病诊断与治疗方面的最新信息并纳入相关章节中,以体现本书的时代性与实用性。但由于风湿性疾病临床表现的复杂性与异质性,故患者对药物的反应性、耐受性均很不相同。为此,必须遵循个体化治疗原则,为每位特定病人设计合理的综合治疗方案,并需严密观察,定期随访以及时发现药物的不良反应。

根据风湿性疾病的临床特征,近年来特别重视全面的康复治疗,以最大限度地保持与改善病人的心理功能、躯体功能和社会功能。本书可供风湿科、骨科、内科、老年医学科等医师参阅。最后,衷心期望读者对本书不足之处提出批评和建议,以供今后改进。

刘嘉玲 王美美

2007-09-10

目 录

第一篇 免疫风湿病的发生	(1)
第一章 免疫风湿病的发病机制	(1)
第二章 免疫风湿病的遗传调控	(3)
第二篇 类风湿关节炎	(7)
第三章 类风湿关节炎	(7)
第四章 成人斯蒂尔病	(23)
第五章 干燥综合征	(30)
第三篇 系统性红斑狼疮及其相关综合征	(40)
第六章 系统性红斑狼疮	(40)
第七章 抗磷脂抗体综合征	(63)
第四篇 脊柱关节病	(71)
第八章 强直性脊柱炎	(71)
第九章 银屑病关节炎	(81)
第十章 肠病性关节炎	(84)
第十一章 反应性关节炎	(86)
第十二章 分类未定的脊柱关节病	(90)
第五篇 硬皮病	(93)
第十三章 硬皮病	(93)
第六篇 炎性肌病	(107)
第十四章 多发性肌炎和皮肌炎	(107)
第七篇 血管炎综合征	(114)
第十五章 血管炎综合征总论	(114)
第十六章 巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛	(121)
第十七章 韦格纳肉芽肿	(131)
第十八章 变应性肉芽肿性血管炎	(137)
第十九章 结节性多动脉炎	(142)
第二十章 显微镜下多血管炎	(149)
第二十一章 大动脉炎	(156)
第二十二章 白塞病	(163)
第二十三章 其他类型血管炎	(172)

第八篇 晶体关节病·····	(178)
第二十四章 痛风·····	(178)
第九篇 骨与软骨疾病·····	(192)
第二十五章 骨关节炎·····	(192)
第二十六章 骨质疏松症·····	(202)
第二十七章 复发性多软骨炎·····	(215)
第十篇 幼年特发性关节炎·····	(220)
第二十八章 幼年特发性关节炎·····	(220)
第十一篇 感染与关节炎·····	(236)
第二十九章 莱姆病·····	(236)
第三十章 分枝杆菌、真菌及寄生虫性关节炎·····	(242)
第三十一章 病毒性关节炎·····	(249)
第三十二章 化脓性关节炎·····	(262)
第三十三章 风湿热·····	(274)
第十二篇 其他风湿免疫性疾病·····	(280)
第三十四章 淀粉样变·····	(280)
第三十五章 自身免疫性肝病·····	(290)
第三十六章 结节病·····	(312)
第三十七章 内分泌和代谢性疾病的风湿综合征·····	(324)
第三十八章 复合型局部疼痛综合征·····	(334)
第三十九章 雷诺现象·····	(343)
第十三篇 妊娠与风湿性疾病·····	(353)
第四十章 妊娠与风湿性疾病·····	(353)
第十四篇 风湿病的药物治疗·····	(365)
第四十一章 非甾类抗炎药·····	(365)
第四十二章 糖皮质类固醇激素·····	(376)
第四十三章 改变病情抗风湿病药·····	(389)
第四十四章 免疫抑制剂·····	(402)
第四十五章 生物制剂·····	(418)
第四十六章 关节炎的基因治疗·····	(427)

◎ 第一篇

免疫风湿病的发生

免疫风湿病是一大类严重影响患者生活质量和工作能力的常见病,在遗传因素的基础上,多因素共同参与而发生。随着现代免疫学和分子生物学技术的发展和后基因组时代的到来,对免疫风湿病发病机制的研究迅速深入到分子遗传学的领域。本章概要介绍免疫风湿病的发病机制和不同层次的遗传调控研究动向。

第一章 免疫风湿病的发病机制

虽然免疫风湿病的确切发病机制尚在深入研究之中,而且各种不同疾病的详尽发病机制具有各自的特点,但和其他许多种类的疾病一样,免疫风湿病的发病机制也包括遗传因素和非遗传因素两大类。

一、遗传易患因素

免疫风湿病是一类具有明显遗传易患性的疾病。对系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和强直性脊柱炎等疾病的研究表明此类疾病遗传易患性的多基因基础。环境因素及其他非遗传因素在遗传因素的基础上参与发病。应用微卫星、基因芯片及其他各种分子生物学新技术研究各种免疫风湿病患者基因组中的短串联重复序列、单核苷酸多态性和 DNA 甲基化已获得一些初步结果,正在为揭示遗传因素与免疫风湿病发病的相关性积累更多的资料。

二、外源性诱发因素

许多种风湿病具有自身免疫病的基础。微生物感染可能是免疫风湿病的诱发因素之一。有些患者血清中持续存在着高滴度的某些细菌、病毒或其他微生物的

特异性抗体。微生物抗原作为外源性异物引起机体产生强烈的免疫应答,同时可能与自身组织具有一定程度的结构相似性而发生交叉反应,引起自身免疫而形成自身免疫病,称为免疫风湿病发生的分子模拟机制。患者血清免疫球蛋白水平明显升高也提示疾病的发生可能与某些病原体感染有关。

三、自身免疫因素

动物模型和大量临床资料都证实患者体内免疫紊乱与免疫风湿病的发生直接相关。抗原递呈细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及其他免疫细胞的功能改变引起细胞因子网络紊乱,形成各种自身免疫性淋巴细胞和自身抗体,使结缔组织、关节、皮肤黏膜的炎症持续存在并不断加重。

第二章 免疫风湿病的遗传调控

一、遗传因素在免疫风湿病发生中的作用

人类所有疾病及健康状态都与基因直接或间接相关,各种疾病的发生发展过程都受其相应的易患基因和抵抗基因调控。疾病的发生则是相关基因与内外环境相互作用的结果。在免疫风湿病的发病机制中,遗传因素是内因,环境因素是外因。随着人类基因组计划的完成,对基因结构的研究正向对基因功能研究的后基因组方向深入,对包括风湿病在内的各种疾病与遗传基因相关性的研究受到广泛关注。风湿病与遗传因素关系的研究已积累了许多资料,这些研究结果提示遗传因素与风湿病的发生关系极为密切。风湿病的家族性患病率较高,在同一家系中常有数名成员发生同一种或相似的风湿病。风湿病的发生可能与多种基因有关,属于多基因遗传病。其中研究得最多的是人白细胞抗原系统(human leukocyte antigen, HLA)。HLA 的编码基因是人类主要组织相容性系统(MHC),位于第6号染色体短臂,是人类最复杂的基因系统,编码 HLA I、II、III类抗原。各种不同的风湿病可能与不同的 HLA 基因相关。不同种族、不同地域风湿病患者与 HLA 基因的相关性也有一定差异。MHC-I 类分子可能是多种风湿病发病的易患基因。HLA-B27 与强直性脊柱炎等脊柱关节病的发生密切相关,HLA-BW 与几种风湿病的易患性相关也已得到证实。MHC-II 类分子在自身抗体的产生中起重要作用,某些 MHC-II 分子高表达与早期类风湿关节炎(RA)有关。MHC-I 类分子中也可能有 RA 发病的易患基因。此外,其他许多基因的多态性也可能与 RA 的发生和病情进展相关,如蛋白酪氨酸磷酸酶 N_22 (PTPN)、肿瘤坏死因子 α 、阿糖腺苷旁路因子、IL-4 受体等。

二、短串联重复序列

人类基因组的 DNA 大约包含有 3×10^9 个碱基对,其中有 10% 是串联重复序列,称为卫星 DNA。根据重复单位的长短,分为大卫星、中卫星、小卫星和微卫星。其中重复单位只含有 2~6 个碱基者称为微卫星,又称为短串联重复序列(short tandem repeat, STR)。STR 是存在于人类基因组 DNA 中的一类具有长度多态性的 DNA 序列。在不同人体的基因组中,微卫星 DNA 重复单位的数目不完全一致,形成了极其复杂的等位基因片段长度多态性。这种多态性可能与包括免疫风湿病在内的多种疾病的发生有关。目前已在一些常见免疫风湿病的动物实验和临床病例

中进行这方面的研究。

三、单核苷酸多态性

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指基因组中单个核苷酸的变异,现作为分子遗传学的标志物而在多种免疫风湿病中进行研究。在人类基因组中 SNP 多态性占 0.05%~0.15%。与微卫星相比,SNP 数量多,分布密集,体现了人类的基因组所表现的丰富的多态性,可用于更精细的定位研究。CTLA-4(细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原)基因上有两个 SNP 与中国汉族类风湿关节炎的发生相关。强直性脊柱炎的发生除与 HLA B27 密切相关外,还可能与 IL-1Ra(interleukin 1 receptor antagonist)的 SNP 相关。

四、DNA 甲基化

在影响遗传表型并导致疾病发生的基因结构改变中,除了 DNA 序列的改变以外,近年来发现还有一些基因的 DNA 序列并无改变,但基因表达却发生了可遗传的改变,并导致疾病的发生。这种不涉及 DNA 序列改变而染色质结构发生变化引起的遗传改变称为表观遗传(epigenetics),其基因型未发生改变而表型发生了改变,这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定传递,是在基因调控中起着重要作用的遗传学修饰。能调控基因表达的表观遗传改变包括 3 个方面:DNA 修饰(DNA 甲基化)、蛋白修饰(组蛋白修饰)、非编码 RNA 调控(染色质重塑)。DNA 共价结合一个甲基化修饰基团,使具有相同序列的等位基因处于不同的修饰状态,是目前研究得最多的表观遗传改变。对表观遗传的研究是当代生命科学研究的的前沿。在各种免疫风湿病发生的遗传调控机制中,表观遗传学特点是具有广阔前景的研究领域。DNA 甲基化是哺乳动物基因组的显著特征,在调节基因表达中起重要作用。在 DNA 甲基转移酶的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将甲基转移到 DNA 脱氧胞嘧啶的 5'端。基因的启动子区 CpG 岛核苷酸的甲基化与转录沉默相关,而相同 DNA 序列的甲基化缺失可能诱导这些基因的转录。

在免疫风湿病的发病机制中,信号转导及转录调节蛋白异常是 T 细胞基因表观遗传学调控异常的可能原因。调节 DNA 甲基化的方式和基因表达的改变是自身免疫发生发展的原因之一。系统性红斑狼疮(SLE)患者 T 细胞功能的异常表现为高度自身反应性、信号转导和蛋白质合成异常。T 细胞 DNA 的低甲基化参与自身免疫的发生,与红斑狼疮的发病密切相关。SLE 患者 T 细胞的 DNA 甲基化转移酶活性降低,T 细胞基因 DNA 普遍存在低甲基化。用 DNA 甲基化抑制剂处理活化的 T 淋巴细胞可改变实验动物基因的表达,诱导小鼠发生狼疮样改变。DNA 低甲基化和组蛋白乙酰化协同作用共同参与 SLE 的发病。T 细胞 DNA 低甲基化是 T 细胞具有自身反应性的原因之一,促使抗 DNA 抗体及其他自身抗体的产生,导致

SLE 的发生。进一步深入研究各类免疫风湿病的表观遗传学发病机制,包括 DNA 低甲基化、组蛋白的乙酰化及组蛋白修饰对 T 细胞基因转录的调控等,有助于深入了解免疫风湿病发生的分子机制,开辟免疫风湿病的新的治疗方向。

参考文献

- [1] Harris ED Jr. *et al* (左晓霞等译). 凯利风湿病学,第 7 版,北京:人民卫生出版社,2006, 12:p246-259.
- [2] Bach JF. Infections and autoimmune diseases, *J Autoimmun*,2005,25 Suppl:74-80.
- [3] Wong M, Tsao M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics, *Springer Semin Immunopathol*,2006,28(2):97-107.
- [4] Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis, *Biomed Pharmacother*, 2006, 60:656-662.
- [5] Bredan M, Miceli-Richard C, Zinovieva E,*et al*. The genetics of spondyloarthropathies, *Joint Bone Spine*, 2006, 73:355-362.
- [6] Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease, *Nat Clin Pract Rheumatol*,2007,3:172-180.
- [7] Centola M, Frank MB, Bolstad AI,*et al*. Genome-scale assessment of molecular pathology in systemic autoimmune diseases using microarray technology: a potential breakthrough diagnostic and individualized therapy-design tool, *Scand J Immunol*,2006,64:236-242.
- [8] Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007, 21:885-906.
- [9] Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*, 2007, 56:1736-1744.
- [10] Steinsson K, Alarcón-Riquelme ME. Genetic aspects of rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*, 2005, 4:167-177.
- [11] Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol Suppl*, 2005, 72:10-13.
- [12] Fife M, Steer S, Fisher S,*et al*. Association of familial and sporadic rheumatoid arthritis with a single corticotropin-releasing hormone genomic region (8q12.3) haplotype. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:75-82.
- [13] Hinks A, Barton A, John S,*et al*. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene, *Arthritis Rheum*, 2005, 52:1694-1699.
- [14] Gibson AW, Edberg JC, Wu J,*et al*. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus, *J Immunol*, 2001, 166:3915-3922.
- [15] 施治青,蔡雷,韩星海,等. CTLA-4 单核苷酸多态性与中国汉族人类风湿关节炎的关联分

析,中华风湿病杂志,2007, 11:78-81.

- [16] Kim TH, Stone MA, Rahman P, *et al.* Interleukin 1 and nuclear factor-kappaB polymorphisms in ankylosing spondylitis in Canada and Korea, J Rheumatol, 2005, 32:1907-1910.
- [17] 薛京伦主编. 表观遗传学—原理、技术与实践, 上海:上海科学技术出版社, p160-161.
- [18] Brooks WH. Autoimmune disorders result from loss of epigenetic control following chromosome damage, Med Hypotheses, 2005, 64:590-598.
- [19] Ballestar E, Esteller M, Richardson BC. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus, J Immunol, 2006, 176:7143-7147.
- [20] Sekigawa I, Kawasaki M, Ogasawara H, *et al.* DNA methylation: its contribution to systemic lupus erythematosus, Clin Exp Med, 2006, 6:99-106.
- [21] 李亚萍, 陆前进. 系统性红斑狼疮的表观遗传学发病机制, 国际皮肤性病学杂志, 2006, 32:359-361

(齐 名)

◎ 第二篇

类风湿关节炎

第三章 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种主要累及周围关节的多系统、炎症性自身免疫病,其临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作过程,病理为慢性滑膜炎侵及下层的软骨和骨,造成关节破坏,60%~70%的活动期患者血清中出现类风湿因子。本病呈全球性分布,美国患病率1%,我国的患病率为0.32%~0.59%,是造成人群丧失劳动力与致残的主要疾病之一。

一、病因及发病机制

RA是一种病因不明的慢性炎性滑膜炎,可伴器官损伤,与遗传因素、感染因素、随机因素和性激素等多种因素有关。

(一)病因

1. 遗传因素 RA患者家系以及同卵双生子和异卵双生子的研究结果支持遗传因素在RA发病中起重要作用。90%RA患者与特定的人类白细胞抗原(HLA)相关,滑膜成纤维细胞表面有HLA-II分子表达,特别是HLA-DR,现知道与RA相关的基因是HLA-DR4。HLA-DR4是存在不同等位基因的共同表位,它包含多个等位基因,针对与RA相关的特异性等位基因的研究提出了“共享表位”假说,共享表位等位基因的序列差异、共享表位所含等位基因数量的多少和基因连锁不平衡性都直接影响RA的严重程度。其他相关基因还有HLA-DQ,以及非HLA基因,如TNF基因多态性和天然抗巨噬细胞相关蛋白基因等。

2. 感染因素 感染因子在触发本病中起相当重要的作用,EB病毒、逆转录病

毒、结核杆菌、奇异变形杆菌等微生物可能与 RA 的发病有关。

3. 随机因素 随机因素主要从体细胞遗传突变、后生效应及与生理过程相关的随机变化三方面作用影响 RA 的发病。

4. 性激素 雌激素、孕激素、雄激素或其代谢产物可通过各自的结合蛋白、受体或介导蛋白对 RA 的发生和演变产生影响;由于性激素的作用,男女 RA 的临床特征有所不同。

(二)发病机制

RA 的发病机制错综复杂,研究者至今还没有明确的定论,目前一致认为 RA 的起始阶段可能是由 T 细胞介导的一抗原特异性过程。RA 易感者出现早期 T 细胞应答,导致细胞因子分泌,趋化中性粒细胞、巨噬细胞、B 细胞和记忆性 T 细胞在内的多种炎性细胞,然后在 T 细胞介导的免疫应答、自身反应性 T 细胞和旁分泌/自分泌 3 种发病模式的相互作用下完成 RA 滑膜炎的持续阶段,从而表现出滑膜组织异常增生、大量炎性细胞浸润及软骨与骨进行性破坏的病理生理过程。

T 细胞、各种细胞因子、细胞凋亡和原癌基因、信号分子等在 RA 的发病中均起着重要作用,它们相互关联共同促进 RA 的发生和发展。

1. T 细胞 在 RA 的滑膜中 T 细胞占 30% ~ 50%,主要为 CD_4^+ 记忆性 T 细胞,可高表达 IL-2 受体和 MHCII 类抗原以及黏附分子。滑膜中活化的 T 细胞通过产生或诱导炎性介质,调节巨噬细胞、滑膜细胞和 B 细胞功能,加重 RA 滑膜炎。

2. 细胞因子网络 许多研究已证实 $TNF\alpha$ 和 IL-1 在 RA 的发生、发展中起着关键的作用;IL-15、IL-6、IL-18 等细胞因子也被发现在 RA 的发病中有重要作用。

3. 细胞凋亡和原癌基因 RA 滑液中 T 细胞表面表达大量的 Fas 分子和滑膜衬里高表达的肿瘤抑制基因 p53 可导致滑膜细胞凋亡失调。

4. 信号分子 核因子 κB (NF- κB)、激活因子蛋白-1 和分裂素激活的蛋白激酶在 RA 发病中也起重要作用。

二、病理

滑膜炎是类风湿关节炎的基本病理改变。本病急性期滑膜表现为渗出和炎性细胞浸润,慢性期滑膜肥厚形成许多绒毛样突起,突向关节腔或侵入到软骨和软骨下的骨质。绒毛具有很强的破坏性,是造成关节破坏、关节畸形、功能障碍的病理基础,绒毛的实质是增生的具有免疫活性的 A 型滑膜细胞。滑膜下层有大量淋巴细胞,主要为 CD_4^+ T 淋巴细胞,其次为 B 淋巴细胞和浆细胞。

血管炎是 RA 关节外表现的病理基础,可发生在任何组织,累及中、小动脉和(或)静脉,管壁有淋巴细胞浸润、纤维素沉着,内膜增生导致血管腔的狭窄或堵塞。类风湿结节就是血管炎的一种表现,结节中心为纤维素样坏死组织,周围有上皮样细胞浸润,外被以大量淋巴细胞和浆细胞的肉芽组织。

三、临床表现

RA起病方式有隐匿型(50%)、亚急性(40%)、突发性(10%)3种,可分为多关节型、少关节型、单关节型及关节外型,病程可表现为进展性病程、间歇性病程或长期临床缓解状态。

(一)关节表现

通常有以下几种表现形式:

- 1.晨僵,关节积液或较长时间不运动后出现活动障碍、僵硬。
- 2.关节肿胀,常呈对称性。
- 3.关节痛与压痛,对称并且持续不缓解。
- 4.关节畸形,出现于病程中晚期,常见的有梭形肿胀、尺侧偏斜、纽扣花畸形、天鹅颈畸形等。
- 5.关节功能障碍
 - (1)Ⅰ级:能正常进行各种工作和日常活动。
 - (2)Ⅱ级:能正常进行日常活动和某些特定工作,其他工作受限。
 - (3)Ⅲ级:能正常进行日常活动,不能胜任工作。
 - (4)Ⅳ级:各种日常活动和工作均受限。

RA发病初期可以出现单个或多个关节肿痛,以近端指间关节、掌指关节、腕关节及足关节最常见,其次为肘、肩、踝、膝、颈椎、颞颌及髋关节等。有一些特殊关节,如胸锁关节、胸骨柄关节、环杓关节、听小骨等也可以受到侵犯,但远端指间关节、脊柱及骶髋关节极少受累。

(二)关节外表现

关节外表现是RA临床表现的重要组成部分。

- 1.全身表现 发热、淋巴结肿大、体重下降、乏力、抑郁。
- 2.类风湿结节 多出现于关节伸面和受压部位,如尺骨近端鹰嘴、足跟、枕部、坐骨结节等处。类风湿结节的发生是由于局部损伤导致血管破裂、RF以及各种免疫复合物进入组织引起局部炎症所致。
- 3.呼吸系统 表现为肺间质病变、肺类风湿结节、胸膜炎、闭塞性支气管炎等。RA患者合并尘肺时,可表现为多发的或散在分布于肺周边部位直径大于1cm的结节,称为Caplan综合征。结节内可见空洞。
- 4.心脏病变 以心包受累最常见,偶有心瓣膜受累、心肌损害、心律失常和冠状动脉炎等。
- 5.血液系统 常见贫血,其原因是多方面的,如铁利用障碍等;血小板增多、淋巴结肿大常见于活动性RA;还可见嗜酸性粒细胞增多。
- 6.肾脏病变 以淀粉样变、血管炎为常见,肾功能受损程度与RA病程、活动

性、类风湿结节、类风湿因子阳性相关,提示肾脏病变是 RA 整体表现的一部分。在 RA 的治疗过程中,非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药等药物的应用会进一步损伤肾脏。

7. 神经系统 外周神经受压是 RA 外周神经系统受累最常见形式,RA 也是腕管综合征最常见的病因之一;绝大多数中枢神经系统病变是继发于颈椎破坏后的脊髓或脑干损伤。

其他关节外病变包括胃肠道受累、肝脏病变、巩膜炎、淀粉样变等。

四、实验室检查

(一)影像学检查

在临床工作中以 X 线最为实用,是 RA 诊断与病情分期的重要手段,RA 分期常以双手 X 线片作为评判指标。

I 期为正常或关节端骨质疏松;

II 期为关节端骨质疏松、偶有关节软骨下囊样破坏或骨侵蚀改变;

III 期为明显的关节软骨下囊性破坏,关节间隙狭窄,关节半脱位等畸形;

IV 期除 II、III 期改变外,并有纤维性或骨性强直。

CT 检查可以用于发现骨质病变,对关节间隙的分辨能力优于 MRI;MRI 可以很好地分辨关节软骨、滑液及软骨下骨组织,对检测滑膜早期病变敏感,并可发现早期的关节破坏。B 型超声和核素扫描也应用于 RA 关节和骨的检查。

(二)自身抗体检查

1. 类风湿因子(rheumatoid factor, RF) 是抗人或动物 IgG Fc 片段上抗原决定簇的特异性抗体,有 IgG、IgA、IgM 和 IgE 等型,IgM 型主要见于 RA。RF 在 RA 中的阳性率为 80% 左右,是诊断 RA 的重要血清学指标之一,但有 5% 的正常人 RF 也可以呈阳性,其他自身免疫性疾病和一些慢性病也可以出现 RF 阳性。

2. 抗角蛋白抗体(antikeratin antibody, AKA) 是一种抗鼠食管角质成分的抗体,目前只能用间接免疫荧光的方法测定,是类风湿关节炎较特异的标记物,但敏感性较差。36% ~ 59% RA 的患者本抗体阳性,AKA 在早期 RA 患者中就可出现,甚至在确诊本病之前数年就可测到。

3. 抗核周因子抗体(antiperinuclear factor, APF) 是一种抗人类颊黏膜细胞核周因子的抗体,主要是 IgG 型,目前也只能用间接免疫荧光的方法测定,它的特异性不及 AKA,但敏感性较好。49% ~ 91% RA 患者本抗体阳性,与 AKA 相似,APF 在早期 RA 患者中就可出现。

4. 抗 RA-33 抗体 是对 Hela 细胞的核蛋白产生的一种特异性抗体,在 RA 各项早期诊断指标中,抗 RA-33 抗体特异性最高,阳性率为 35.8%。

5. 抗 Sa 抗体 该抗体阳性者晨僵、关节受累明显重于阴性者,伴血沉增高者,