



类风湿关节炎

Rheumatoid Arthritis

原 著 E. William St. Clair
David S. Pisetsky
Barton F. Haynes

主 译 王吉波 吕振华
主 审 崔益群



人民卫生出版社

类风湿关节炎

Rheumatoid Arthritis

原 著 E. William St. Clair
David S. Pisetsky
Barton F. Haynes

主 译 王吉波 吕振华

主 审 崔益群

副主译 李兴福 冯永堂
刘相萍 姜秀波

人 民 卫 生 出 版 社



Rheumatoid Arthritis

© 2004 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews.

类风湿关节炎

中文版版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有者书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目 (CIP) 数据

类风湿关节炎/王吉波等主译. —北京: 人民卫生出版社, 2008. 6

ISBN 978-7-117-09956-1

I. 类… II. 王… 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 024428 号

图字: 01-2005-1257

类风湿关节炎

主 译: 王吉波 吕振华
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
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 尚艺印装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 35.25 插页: 8
字 数: 1217 千字
版 次: 2008 年 6 月第 1 版 2008 年 6 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-09956-1/R·9957
定 价: 98.00 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)



译委会名单

(按姓氏笔画排列)

于广杰	青岛海慈医疗集团	李 明	潍坊市人民医院
王吉波	青岛大学医学院附属医院	李宗慧	中国人民解放军 401 医院
王英振	青岛大学医学院附属医院	李 雪	北京朝阳医院
王燕鸣	青岛海慈医疗集团	何树岗	青岛大学医学院附属医院
叶发刚	青岛大学医学院附属医院	邸大琳	潍坊医学院
冯永堂	潍坊医学院	辛苗苗	青岛大学医学院附属医院
成 强	中国人民解放军 401 医院	宋力军	山东大学齐鲁医院
吕振华	青岛大学医学院附属医院	宋 伟	潍坊医学院
朱 芸	潍坊市人民医院	陈长宜	青岛海慈医疗集团
朱孟铸	青岛大学医学院附属医院	陈伯华	青岛大学医学院附属医院
刘一品	烟台毓璜顶医院	周爱红	泰安中心医院
刘国平	中国人民解放军 456 医院	赵广祚	青岛海慈医疗集团
刘相萍	青岛大学医学院附属医院	赵颖杰	青岛大学医学院附属医院
刘得恒	青岛骨伤医院	侯春风	青岛大学医学院附属医院
刘 颖	烟台毓璜顶医院	姜秀波	青岛大学医学院
汤艳春	烟台毓璜顶医院	姚 媛	青岛大学医学院附属医院
孙明珠	青岛大学医学院附属医院	袁威玲	烟台毓璜顶医院
孙雪辉	烟台毓璜顶医院	徐 冬	潍坊医学院
杜奉荣	青岛大学医学院附属医院	梁宏达	青岛大学医学院附属医院
杜雪梅	潍坊医学院	尉世同	烟台山医院
杨 堃	青岛大学医学院附属医院	隋爱华	青岛大学医学院附属医院
杨清锐	山东省立医院	谢荣爱	青岛大学医学院附属医院
李 华	青岛大学医学院附属医院	潘 琳	青岛大学医学院附属医院
李兴福	山东大学齐鲁医院	濮海平	中国人民解放军 401 医院
李时捷	青岛海慈医疗集团		

译者序

读过《类风湿关节炎》这本原著,作为译者感受颇多。近年来类风湿关节炎的基础与临床研究的广度和深度以及飞速的发展给人留下深刻的印象。在本书中,从流行病学研究到各种新的检验、检查手段,从关节滑膜、软骨组织病理机制到病理变化的演进,从多种细胞因子表达的调控到分子遗传学研究的不断深入,从复杂的免疫调控机制到各种治疗药物的详尽分析,以及外科手术治疗方法、各种辅助治疗、疾病的评价手段,等等。作者们既对类风湿关节炎以及相关疾病进行了全面的总结,又在每个细节上详尽描述最新进展和各种不同的观点,努力使读者获得详尽而客观的图景。

欧美一些国家的临床和科研工作者,对多达千名以上的研究对象和对照人群,进行长达数年的连续随访观察,以期获得准确而可靠的临床和科研资料,通过严谨的设计和长时间、繁杂的工作,得到的不仅是客观而准确的研究结果,而且是为全人类所有类风湿关节炎病人带来的福音。尽管存在社会和体制的差异,在大量科学而翔实的数据和研究结果面前,我们感慨良多。

到2006年初,来自美国杜克大学医学中心的三位主编,在类风湿关节炎方面发表近百篇学术论文。其中 E. William St. Clair 教授的工作主要集中于类风湿关节的早期治疗、免疫调节细胞因子在发病过程中的变化和应用研究以及药物治疗等方面。David S. Pisetsky 教授则专长于对类风湿性关节的软骨、滑膜病变,生物力学的影响和炎症细胞因子作用的研究等。Barton F. Haynes 教授除研究感染、黏附分子在类风湿关节炎发病中的作用等方面外,还在 HIV 研究上颇有建树。

翻译本书对我们是一个极好的学习机会,获益良多是我们的共同感受。

本书将基础研究、临床应用研究与临床诊断、治疗和预后等密切结合使之成为循证医学的典范。基础与临床的相互辉映,相信会对临床工作者和科研人员皆有裨益。

科技的飞速发展、认识的不断深入、新专有名词的不断涌现,使我们在翻译过程中需要努力加努力,认真再认真,从中也真切地折射出我们在专业知识全面性上的不足和表达上的欠缺。

虽然主观上我们努力正确、准确地展示全书,客观上我们的学识、翻译工作的造诣都有相当的差距,虚心期待各位专业人士的批评和指正。

王吉波 吕振华

于青岛大学医学院附属医院

序

科学理论、医学新领域的飞速发展,人口的不断增加和对患者的关怀共同深刻地改变着当代医学实践。在常见引起功能障碍的慢性疾病中,类风湿关节炎在变革中位居前列。本书力图从广度、深度到前沿倾囊以授。对于临床工作者,这是一本实用的著作。对于学者和研究人员则提出了尚不能解释的问题和未来可能的解决方案。

本书起始部分的章节着眼于流行病学、概述、临床研究成果等。在过去的 10 年中,临床检查手段、实验室检查方法和图像技术愈加细致入微。这一疾病研究领域的复杂程度使研究的先导者堪与 150 年前的哲人比肩。

调查类风湿关节炎在世界范围内的流行,少数令人震惊的极端发病率折射出遗传学在流行病学中作用的印迹,例如,在美洲原住民部落中的高发病率和在西非人群中病例的罕见,在挑战人们对类风湿关节炎病因学的原有观念。在西方国家,类风湿关节炎的发病率及其临床表现也在发问,如关节外病变的临床表现正在发生变化吗?类风湿因子或抗瓜氨酸化多肽抗体相关的多关节病变,与结缔组织病中诊断特异性抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体相关的其他多关节炎有区别吗?勾画各异的发病机制或人类基因组的变异能够追溯到相同的发病原因吗?对风湿性疾病的免疫分类学理论的了解能够改变对未来更优化治疗方法的探索?

在本书的前两个部分考虑了这些问题以及其他许多问题。在主要组织相容性复合物当中,代表疾病易感性和严重程度表位的编码基因作用的认识,是飞速发展的分子医学解释类风湿关节炎病因学的一个亮点。在临床医学中应用药理基因组学的潮流正在奔涌,毋庸置疑,对单个患者和一些特异靶向药物反应不佳的患者进行量体裁衣般的个性化治疗已为期不远。

在类风湿关节炎中,组织相容性复合物的功能重要性和对疾病的易感性是否依赖 T 细胞的抗原呈递和激活及其与 B 细胞的协同作用还难于求证。本书后面的章节中对类风湿关节病变组织和细胞的分析给出一些吸引科研人员饶有兴味的观点,如细胞募集、存活、凋亡和细胞间相互作用的生物学、免疫病理学和病理发生学。在引起炎症、组织破坏和修复的先天性和获得性免疫系统的整个细胞学反应中,细胞因子、化学趋化因子和生长因子肯定发挥关键作用。因至少 40 种细胞和可能数千个基因产物(部分已确认,部分尚待发现)参与病理发生,所以发病概貌复杂而不完整。

从这些研究中做出的假说要经过生理系统的认证,通过统一的动物模型研究基因作用和靶向治疗引起分子功能的获得和缺失。病理发生的科学基础应该使读者更加倾向这样的事实,丰富的临床实践经验是产理性思维的开始。更为重要的是,科学知识首次引领了靶向治疗的发展。抗肿瘤坏死因子生物学的出现对于类风湿性关节炎的药物治疗如同“重磅炸弹”,展现了一个新的境界。

接下来,本书对广为接受的类风湿关节炎治疗药物进行讨论。展示各种应用于类风湿关节炎治疗的药物,随后的章节对多种非类固醇抗炎药和止痛药物、皮质类固醇、改善病情的抗风湿药物,包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、柳氮磺吡啶、金制剂、羟氯喹、米诺环素、来氟米特以及生物制品进行了细细的审视。这些药物是否存在药效的分级和最理想的使用方案将在各章节中进行讨论。其他不应被忽视的治疗包括,行为治疗、理疗和功能治疗,通过完整的、全方位的治疗措施给予患者最好的照料。

资料显示,部分患者在短期内症状消失。在发病的初期进行积极的治疗,大多数患者的病情活动性能够被抑制,从而获得最佳治疗效果。此后的5~10年,大多数患者的生活质量,包括身体能力和社会心理健康、职业、家庭生活能够得到确切的恢复和维护。注重于此以及辅以手术治疗对于患者的一生善莫大焉。此外,外科手术越来越安全和有效。令人鼓舞的是本书含有额外的各种药物和手术治疗章节为治疗措施提供全景图画。

本书是编者共同整理出的一个鼓舞人心的视界,是哲理和智慧的集合。本书应时而作,将重要的科研进展和整个专业的治疗要点加以融汇。本书深入浅出,对所有医学生和类风湿关节炎专业的临床工作者尤为适用。

Ravinder Maini 教授
Kennedy 类风湿病研究所
(吕振华、译)

前言

在临床医学的所有疾病当中,类风湿关节炎可能是从概念到治疗手段上变化最大的。甚至在过去 10 年间,类风湿关节炎仍被认为是疼痛和炎症难以治疗、病情逐渐演变至残疾的慢性疾病。由于对延缓病变进展的作用甚为有限或药物的毒性无法接受,几乎没有满意的药物能够应用于治疗。毋庸置疑,矫正畸形的手术是治疗的基石。大多数类风湿病学教科书上充斥着受累关节的成形术或假体置换手术前后的图片或 X 线片。

由于基础研究的高速发展以及这一领域中新的、高效药物的发现,使类风湿关节炎的整个治疗前景发生了改变。类风湿关节炎现在被认为是应该早期进行治疗的一个急性或亚急性疾病,而不再被认为是慢性病变。因而,病变早期的发生进展能够而且必须通过治疗予以终止。对治疗进行预判时,早期积极治疗为先。早期积极治疗能够延缓或阻止关节的损害,通过手术来减轻症状已经不再常用。

风湿病学的范畴正在快速地不断扩大。如同其他免疫调节性疾病,类风湿关节炎是一个令人鼓舞的基础与临床研究重点,研究人员在努力尝试阻断疾病进程或永久治愈的可能。新药药效的改善刺激了具有专一作用的皮质类固醇的研发。一些与皮质类固醇不同的药物,如肿瘤坏死因子阻断剂相对没有严重的、长期的副作用,给过去需要面对严峻的痛苦和残疾的患者带来可以期待的益处。

本书躬逢这个风湿病学历史风云际会的关头,专门针对类风湿关节炎,以捕获发病机制和治疗方面的革命性进展。我们努力使本书呈现新的面貌;以尖端科学以及实证为基础的研究方法作为其核心。让人欣慰的是,长期以来类风湿病学一直处于实证研究的前沿;与患者相关的疾病指数的定量测定,以及卓越的研究者。殚精竭虑的将实验室测定数据和 X 线影像转变为对生活质量、和所有治疗目标的标尺。依照现在的标准,虽然这些治疗方法一度还是粗放的,但为新药的试用和早期积极的治疗提供了巨大的便利。

类风湿关节炎已被认为在所有炎症性关节炎中最为常见的。随着本书的深入,我们逐一列出本病领域中最为著名的基础与临床研究者,展示类风湿关节炎的示意图,我们期冀本书成为一个向导,一个为读者提供当代治疗方案选择的示意图和进行治疗方案选择的路径,描述建筑于坚实研究基础之上的现代科学,并展示新治疗方法的依据。并使之成为“床边照料”,尽管治疗方法的发展已经使患者不再需要住院。

作为编者,组合、整理信息使人愉悦,但我们希望本书不仅仅是一个纲要。目前,已经有数百种不同而有效的方法治疗类风湿关节炎。方法的丰富折射有效医疗的可靠,比如医疗或者与非医疗手段共施,如理疗和职业治疗。因而本书集这些治疗方法之总成,并在关键章节对应用方法进行深入浅出的描述。

虽然这一领域进展神速,但在对本书进行设计的时候,我们努力使之领风气之先。鉴于病理发生这一理念的引入,我们改变了对治疗的评价。由于我们对使用药物来改变疾病进展的信心不断增强,早期治疗愈加重要,因而,在发病的早期进行诊断和预后的评价,在未来将成为更大的挑战。作为本书的编辑和本专业的研究人员,我们也不能准确的预测未来。我们致力于提供过去完整而全面的场景,并管窥未来,至少从概貌上。

本书言之有据,但指向群体而非个体,顺应大势而非个案。作为参与对类风湿关节炎治疗这场革命的专业工作者,我们能够证明本文收录的研究进展的真实性,以及类风湿关节炎患者现在疗效优于以往的可靠统计学结果。作为医务工作者,目睹我们患者的健康得到了超乎寻常改善,心灵亦感受巨大震撼。与医生不同,患者则常使用“奇迹”来描述新的治疗方法怎样使他们获得新生。本书描述了这些奇迹。在我们的患者能够体验到这些奇迹并使我们感到欣慰的同时,切望本书能够引导更新更多奇迹的发生。

E. William St. Clair, MD
David S. Pisetsky, MD, PhD
Barton F. Haynes, MD
(吕振华 译)

目 录

第一部分 临床、实验室和放射学特点	1
第 1 章 流行病学	2
第 2 章 临床特点和鉴别诊断	13
第 3 章 预后与病程	28
第 4 章 临床护理中的自我报告问卷	46
第 5 章 临床和实验室检查	56
第 6 章 自身抗体及其他实验室检查	69
第 7 章 X 线影像学发现	86
第 8 章 放射学结果评估	95
第 9 章 超声与磁共振在诊断和治疗中的应用	102
第二部分 发病机制	111
第 10 章 遗传决定簇	112
第 11 章 病理学	124
第 12 章 细胞因子的作用	136
第 13 章 血管生成和白细胞募集	154
第 14 章 中性粒细胞和小分子介质	165
第 15 章 补体与固有免疫的其他成分	182
第 16 章 T 细胞在类风湿关节炎中的病理机制	191
第 17 章 自身免疫	205
第 18 章 类风湿关节炎中的免疫衰退和 T 细胞生物学	221
第 19 章 滑膜成纤维细胞	233
第 20 章 软骨和骨组织降解	242
第 21 章 类风湿关节炎关节损害的机制	252
第 22 章 动物模型	264
第三部分 治疗	279
第 23 章 非甾体抗炎药和止痛药	280
第 24 章 皮质类固醇	296
第 25 章 甲氨蝶呤与硫唑嘌呤	318
第 26 章 柳氮磺胺吡啶	330
第 27 章 金制剂和抗疟药	342
第 28 章 米诺环素	353
第 29 章 环孢素	362
第 30 章 来氟米特	373
第 31 章 Etanercept	380
第 32 章 抗肿瘤坏死因子 α 抗体: 英夫利昔单抗和阿达木单抗	388
第 33 章 Anakinra(白介素-1 受体拮抗剂)	404

第 34 章	葡萄球菌蛋白 A 柱	414
第 35 章	改善病情的抗风湿药物的联合治疗	421
第 36 章	早期治疗	430
第 37 章	认知-行为治疗	437
第 38 章	物理治疗	446
第 39 章	职业治疗	452
第 40 章	外科手术治疗原则	461
第 41 章	全关节置换	470
第 42 章	手及腕关节外科	478
第 43 章	足及踝关节外科	486
第 44 章	颈椎外科手术	496
第四部分	特殊问题处理	505
第 45 章	关节外病变	506
第 46 章	妊娠	519
第 47 章	骨质疏松	528
第 48 章	抑郁症	542

第一部分

临床、实验室和放射学特点

第 1 章

流行病学

流行病学在提高对类风湿关节炎认识中的作用

流行病学是对疾病在人群中分布和决定因素的研究⁽¹⁾。此定义是基于两个根本假定。首先,人类疾病不是随机发生的,其二,人类疾病存在具有因果关系和预防性因素,并在不同地区或不同时间的不同人群或一个人群中个体的不同亚群中通过系统调查能够识别。因此,流行病学研究包括:疾病在人群中现况的大致描述(如疾病频率的水平-发病率与患病率、死亡率、时间趋势、地理分布和临床特征),以及对一些假定的危险因素对于疾病发生的作用进行描述的研究。发病率研究包括了一个特定人群在一个特定时间段内所有新发生的病例。患病率研究包括在一个特定时间点上人群中出现的所有病例。如图 1-1 所示。患病队列排除发病后不

久即死亡或离开调查群体的病例;但包括从各种不同群体发病后即进入队列的病例。有鉴于此,与发病队列相比,患病队列可能存在较大偏倚。因此,在描述性流行病学研究中,以人群为基础的发病队列要优于患病队列研究。

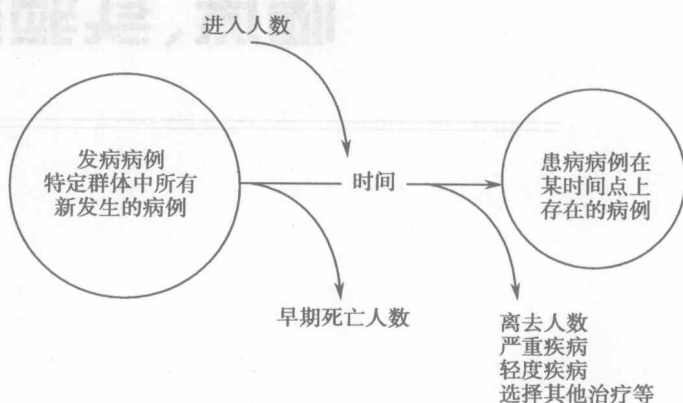


图 1-1 发病率与患病率研究中病例的区别

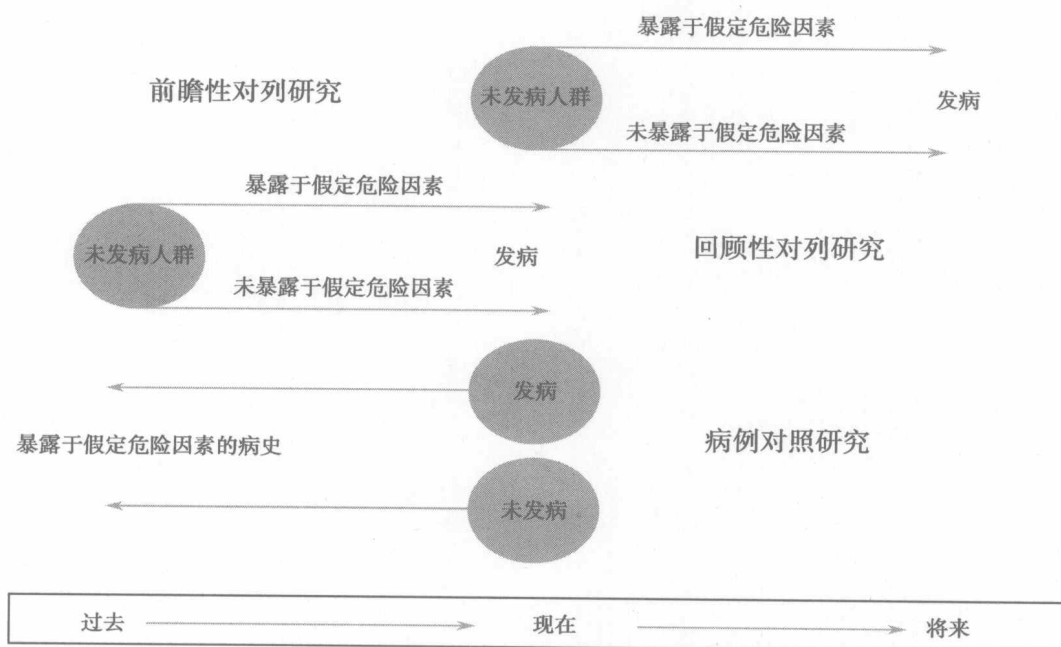


图 1-2 危险因素的流行病学研究

危险因素的流行病学研究可分为三个范畴:前瞻性队列研究、回顾性队列研究和病例对照研究。其间关系见图 1-2。在前瞻性队列研究中,组成研究人群,观察的结局还没有出现,需要追踪观察。队列中的人群根据与结局可能相关的假定的危险因素的特征进行分层,然后对该人群进行一定时间的观察,来判断结局出现的情况。这种分析着重暴露于危险因素的人群与非暴露人群相比是否更有可能发生这种结局。在回顾性队列研究中,队列中的个体根据过去的记录确定是否暴露于危险因素并随访到现在。通过回顾性的医学记录的检验方法收集过去暴露于可能危险因素的数据。如同前瞻性的队列研究,回顾性队列研究也对暴露于危险因素和非暴露的结局频率进行比较。在病例对照研究中,组成两个队列;一个已经发生关注的结局,另一个则没有发生;回顾性收集两组暴露于假定的危险因素的相关数据,以确定已经发生关注结局的病例组与没有出现关注的结局的对照相比是否更可能存在危险因素的暴露史。在这三个研究设计中,前瞻性队列研究比另外两种研究方法的偏差可能要小,但常常不易进行。因为前瞻性队列研究经常需要在将来进行 5~10 年或更长时间的长期随访。对在回顾性队列研究和病例对照研究中存在的可能偏差进行细致的比较不属于本章的范畴⁽¹⁻³⁾。本章内,我们将复习与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)相关的描述性流行病学资料(发病率、患病率、并发症和生存率)和风险因素(遗传、感染、雌激素、吸烟、咖啡消耗和正规教育)。我们也将对 RA 的经济学问题进行简略归纳。

RA 的描述性流行病学

发病率

对 RA 发病率、患病率和死亡率最可靠的评价来自群体研究。一些此类研究已在不同地域和不同种族的人群中进行。诺福克关节炎登记(Norfolk Arthritis Register, NOAR)是一个前瞻性、基于群体的数据库,是为了研究社区新发 RA 病例和对新发病例前瞻性地随访以了解疾病的自然病史而建立的。这个数据源包含了基于初级保健的、RA 新发病例的首次登记⁽⁴⁾。在 1990 年到 1991 年就诊患者中,确定了 104 例符合 1987 年美国类风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)RA 分类标准⁽⁵⁾的新确诊 RA 患者。按年龄和性别调整的年发病率女性为 35.9/10 万,男性为 14.3/10 万(见表 1-1)。小于 45 岁的男性中 RA 罕见,随着年龄的变化男性发病率迅速提高。但女性 RA 发病率升高至 45 岁后即呈平台状持续到 75 岁,随后发病率下降⁽⁴⁾。同一研究者的后期报道;通过满足单个条件,使用所有标准因素来探讨关于 1990 年发病率的评价。结果显示⁽⁶⁾;如果从症状出现到应用标准进行数据积累超过 5 年,女性和男性的发病率预计分别升高 75% 和 93%,女性达到 54.0/10 万和男性 24.5/10 万。这些估计值更准确的反映了 RA 的真实发病率。因此,对无法鉴别的多发关节炎进行长期随访并使用 ACR 标准进行 RA 发病率的准确计算极为重要。

表 1-1 RA 发病率

作 者	县/地区	研究时间	年龄分布	样本量	年发病率(1/10 万)
Dugowson, 1991 ⁽¹⁶⁾	华盛顿,西雅图	1987~1989	18~64	81 ^a	F: 23.9(95% CI: 18.5~29.3) O: 42(95% CI: 23~60)
Chan, 1993 ⁽²¹⁵⁾	马萨诸塞	1987~1990	18~70+	81	F: 60(95% CI: 46~75) M: 22(95% CI: 13~32)
Symmons, 1994 ⁽⁴⁾	曼彻斯特,英国	1990~1991	15~85+	104 ^a	F: 35.9(95% CI: 26.9~43.1) M: 14.3(95% CI: 8.2~18.7)
Jacobsson, 1994 ⁽¹⁴⁾	Pima 印第安人 亚利桑那	1965~1990	25~65+	78	1966~1973: 890(95% CI: 590~1190) 1974~1982: 620(95% CI: 380~860) 1983~1990: 380(95% CI: 170~590)
Aho, 1998, 和 Kaipainen-Sep- panen, 1996 和 2000 ^(7,8,10,11)	芬兰	5(1 年): 1975, 1980, 1990, and 1995	16~85+	1 321 ^a	1975: 29.0 1980: 35.5 1985: 35.0 1990: 29.5

续表

作 者	县/地区	研究时间	年龄分布	样本量	年发病率(1/10 万)
				366 ^a	1995, 33.7(O)(95% CI: 30.4~37.4) F: 43.2(95% CI: 37.9~49.0) M: 23.5(95% CI: 19.6~28.1)
Drosos, 1997 ⁽¹⁵⁾	希腊, 约阿尼纳	1987~1995	16~75+	428 ^a	O: 24(95% CI: 15~33) F: 36(95% CI: 21~51) M: 12(95% CI: 4~20)
Uhlig, 1998 ⁽²¹⁶⁾	挪威, 奥斯陆	1988~1993	20~79	550 ^a	O: 25.7(95% CI: 23.6~28.0) F: 36.7(95% CI: 33.4~40.6) M: 13.8(95% CI: 11.6~16.2)
Shichikawa, 1999 ⁽²¹⁷⁾	日本, 和歌山	1965~1996		16	1965~1975: 39(95% CI: 12~66) 1975~1985: 24(95% CI: 3~46) 1985~1996: 8(95% CI: 0~17)
Riise, 2000 ⁽²⁸⁾	Troms, 挪威	1987~1996	20+	316 ^a	O: 28.7(95% CI: 25.6~32.0) F: 34.9(95% CI: 30.2~40.1) M: 22.2(95% CI: 18.4~26.6)
Gabriel, 1999 and Doran, 2002 ^(12, 13)	Olmsted, 明尼苏达	1955~1994	18~85+	609 ^a	O: 44.6(95% CI: 41.0~48.2) F: 57.8(95% CI: 52.4~63.2) M: 30.4(95% CI: 25.6~35.1)

CI: 可信区间; F, 女性; M, 男性; O, 总体

^a 为 ACR 1987 年标准

在芬兰进行了多项 RA 流行病学研究。从多项基于覆盖整体芬兰人群进行的计算机数据处理的登记数据中得到了关于 RA 发病率和患病率⁽⁷⁻¹¹⁾。这些调查发现, 在研究年份中(1975、1980、1985、1990 和 1995 年), 成年人群具备临床特征性的 RA 发病率约为 29/10 万~35.5/10 万(见表 1-1)。对 1975 到 1995 年间 RA 发病率的变化趋势也进行了分析^(8, 11)。作者注意到, 1990~1995 年间 1 321 例确诊病例中平均发病年龄提高(从 50.2 岁升高到 57.8 岁), 同时年轻人中年龄组别发病率降低⁽¹¹⁾。1995 年发现进一步提高到 59 岁, 这些数据显示从 1975 年到 1995 年间平均发病年龄提高了 8.8 岁⁽⁸⁾。这些作者还同时研究了类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阳性和阴性的多关节炎发病率⁽¹⁰⁾。这项研究中发现, 与早些年相比 1990 年 RF 阴性的 RA 病例数减少了大约 40%。这一下降趋势具有统计学意义($P=0.008$)。事实上, 与早些年研究报道相比, RF 阴性的 RA 发病率下降了大约 15%。

Gabriel 及其同事对明尼苏达的罗切斯特居民按照 1987 年 ACR 标准对 18 岁及以上首次诊断时间在 1955 年 1 月 1 日到 1994 年 12 月 31 日之间的 RA 病人建立了初始队列, 1955~1994 年间明尼苏达的罗切斯特 18 岁及以上居民经年龄和性别调整后年度平均发病率为

44.6/10 万人(95%可信区间, CI: 41.0/10 万~48.2/10 万)。女性发病率大约为男性的两倍, 并且随年龄的变化直至 85 岁, 发病率一直在稳定升高, 此后, 发病率下降。发病率的高峰期, 女性早于男性。在研究的 40 年内, 发病率从 1955~1964 年的 61.2/10 万下降到 1985~1994 年的 32.7/10 万(见图 1-3)。出生队列分析显示在 1880~1890 年的队列中出现峰发病率后, 发病率下降。

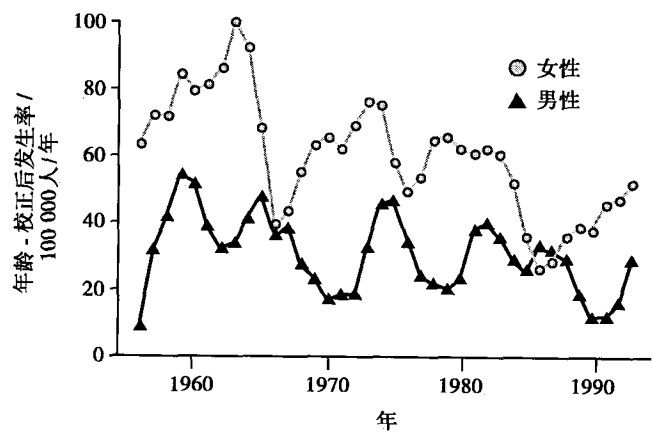


图 1-3 明尼苏达罗切斯特的类风湿关节炎年发病率, 1955 年至 1995 年, 不同性别的年发病率(1/100 000)。每个年发病率计算为 3 年为时间段的移动平均值

从1965年到1990年对亚利桑那的印第安人中的比马部落进行了RA发病病例的识别。在2 894位印第安人中,RA的发病人数为78例。从1966年到1973年,按照年龄、性别调整的总发病率为890/10万(95%可信区间CI:590/10万~1 190/10万),1974年到1982年为620/10万(95%可信区间CI:380/10万~860/10万),1983年到1990年为380/10万(95%可信区间CI:170/10万~590/10万)。调整年龄后男性发病率下降55%($P=0.225$),在控制使用避孕药、使用雌激素和怀孕经历等影响因素时,女性下降57%($P=0.017$)。Drosos及其同事⁽¹⁵⁾调查了希腊约阿尼纳的大学医院、综合医院和私人诊所的类风湿病人的医疗记录。病例根据RA的1987年ACR标准进行诊断,人口数据来自1991年的国家人口普查。在研究期限内,共有428例病人发病,年发病率为12/10万~36/10万。

对10个人群流行病学研究的发病率结果进行的回顾(见表1-1)显示,不同的研究和研究的不同时间段发病率存在差异。这些数据强调了RA流行病学的动态性。不同的研究均发现随着时间的变化RA发病率也确实下降而且发病年龄向更老的年龄移动^(10,11,13,14,16-18)。各种环境、感染和激素等因素在RA发病率下降中的病因学作用正在研究中。

患病率

文献中有些研究对特定人群中的现患疾病的人数进行了估算(表1-2)。虽然这些研究受到不同方法学的一些限制⁽¹⁹⁾,但在发达国家人口中患病率的数值却较为显著的一致^(7,12,14,15,20-29),通常成年人群中为0.5%~1%。本文作者的研究数据显示,1985年1月1日的RA总发病率为1.07%(95%CI:0.94%~1.20%)。女性患病率大约为男性的2倍。女性患病率为1.37%,男性为0.74%。

表1-2 RA流行患病率

作者	县/地区	患病率(%)
Jacobsson,1994 ⁽¹⁴⁾	亚利桑那,Pima印第安部落	0.15~1.0
Kvien,1997 ⁽²³⁾	挪威,奥斯陆	0.437
Drosos,1997 ⁽¹⁵⁾	希腊西北	0.69
Stojanovic,1998 ⁽²²⁾	南斯拉夫,贝尔格莱德	0.69
Cimmino,1998 ⁽²¹⁾	意大利,热那亚	0.33
Boyer,1998 ⁽²⁰⁾	阿拉斯加,安克雷奇	0.62~1.78
Aho,1998 ⁽⁷⁾	芬兰	0.80

续表

作者	县/地区	患病率(%)
Power,1999 ⁽²⁴⁾	爱尔兰,都柏林	0.50
Saraux,1999 ⁽²⁵⁾	法国,布列塔尼	0.62
Simonsson,1999 ⁽²⁶⁾	瑞典,哈兰德	0.51
Gabriel,1999 ⁽¹²⁾	明尼苏达,奥尔姆斯泰德	1.07
Carmona,2002 ⁽²⁷⁾	西班牙	0.50
Riise,2000 ⁽²⁸⁾	挪威,特罗姆斯	0.39~0.47
Symmons,2002 ⁽²⁹⁾	英国,诺福克	0.81

并发症

多项研究报道,与在年龄和性别上配对的一般人群相比,RA病人有更高的罹患慢性疾病的可能⁽³⁰⁻⁴²⁾。RA的主要并发症包括心血管疾病、感染、恶性肿瘤、胃肠疾病和引起骨折的骨质疏松⁽⁴⁰⁻⁴²⁾。Pincus和Callahan认为关节炎对于其他并发症,如高血压、心血管疾病、慢性肺病和上消化道疾病是一个危险因素^(33-35,37-39)。Gabriel等⁽⁴⁰⁾报道,罹患RA对未来并发症发展有高度的先兆性(表1-3)。部分观察到的过多并发症归因于非甾体抗炎药(NSAID)(如消化性溃疡和肾脏疾病)或改善病情的抗风湿药(如肝脏疾病)。不管怎样,RA病人还具有发展成其他并发症的高度可能性(如,充血性心脏衰竭、心肌梗死、周围血管病变、慢性肺部疾患)。总之,即使控制了年龄、性别和基础并发症,并发症的发生水平仍随时间的延长而显著增加⁽⁴⁰⁾。

表1-3 450例RA患病病人与社区配对对照发生部分并发症的相对危险度

并发症	相对危险度(95%CI),RA与对照
心肌梗死	1.35(0.92~1.97)
充血性心力衰竭	1.60(1.12~2.27)
周围血管病变	1.51(0.99~2.30)
脑血管病	0.90(0.61~1.32)
痴呆	1.53(1.03~2.29)
慢性肺病	2.33(1.44~3.77)
消化性溃疡	1.92(1.12~3.28)
肝脏疾患	1.84(0.77~4.41)
糖尿病	1.24(0.73~2.12)
偏瘫或截瘫	0.64(0.25~1.65)
肾病	1.31(0.74~2.32)
恶性肿瘤	0.99(0.68~1.43)

Doran 等报道,与来自相同社区在年龄、性别上配对的对照组相比,RA 病人发生感染性疾病的危险性大约是对照组的 2 倍(危险比,1.70;95% CI:1.42~2.03)。最常见的感染部位是骨、关节、皮肤和软组织。他们还报道了许多表示 RA 疾病严重程度的指标(如 RF 阳性、类风湿结节、关节外表现)以及并发症,它们是感染发生的强力预报因素⁽⁴⁴⁾。

生存率

Cobb 是关于 RA 死亡率的首位研究者⁽⁴⁵⁾。在研究中,他们对 583 位麻省综合医院的 RA 住院病人平均随访了 9.6 年。RA 死亡率高于非 RA 对照人群(年病死率为 24.4‰,期望值 18.9‰)。许多后续的研究也调查了 RA 的死亡率^(13,14,45-76)。这些研究一致说明与普通人群的预期死亡率相比,RA 病人的死亡率增加(表 1-4)。这些研究中标准化死亡比的变化从 1.28 到 2.98。

表 1-4 RA 死亡率研究

作者,发表日期	病例数	标准化死亡比
Cobb,1953 ⁽⁴⁵⁾	583	1.29
van Dam,1961 ⁽⁶⁰⁾	231	1.66
Duthie,1964 ⁽⁶¹⁾	307	1.66
Uddin,1970 ⁽⁷⁵⁾	475	1.29
Isomaki,1975 ⁽⁵³⁾	1 000	1.77
Monson,1976 ^{(49)^a}	1 035	1.86
Linos,1980 ⁽⁶⁴⁾	521	1.16
Lewis,1980 ⁽⁶³⁾	311	1.40
Allebeck,1981 ^{(56)^a}	293	1.32
Allebeck,1982 ⁽⁵⁷⁾	1 165	2.48
Prior,1984 ⁽⁵⁸⁾	489	2.98
Pincus,1984 ⁽⁵⁵⁾	75	1.31
Vandenbroucke,1984 ⁽⁵⁴⁾	209	1.14
Mutru,1985 ⁽⁶⁵⁾	1 000	1.64
Mitchell,1986 ⁽⁶⁶⁾	805	1.51
Reilly,1990 ⁽⁶²⁾	100	1.40
Jacobsson,1993 ^{(59)^a}	2 979	1.28
Wolfe,1994 ⁽⁴⁶⁾	3 501	2.26

续表		
作者,发表日期	病例数	标准化死亡比
Myllykangas-Luosujarvi,1995 ^{(52)^a}	1 666	1.37
Callahan,1996 ⁽⁷⁶⁾	1 384	1.54
Wallberg-Jonsson,1997 ⁽⁶⁷⁾	606	1.57
Symmons,1998 ⁽⁶⁹⁾	448	2.70
Lindqvist,1999 ⁽²¹⁸⁾	183	0.87
Sokka,1999 ⁽⁶⁸⁾	135	1.28
Kvalvik,2000 ⁽⁷⁰⁾	149	1.49
Cheheta,2001 ⁽⁷¹⁾	309	1.65
Krause,2000 ⁽⁷²⁾	271	2.60
Martinez,2001 ⁽⁷³⁾	182	1.85
Riise,2001 ⁽⁷⁴⁾	187	2.00
Gabriel,1999 ^{(51)^a}	425	1.38
Doran,2002 ^{(13)^a}	609	1.27

^a 群体研究

两项研究在人群设计的基础上评价了随时间变化的死亡率的特定趋势。两项研究的结论均显示在过去的两到三个十年间与 RA 有关的超额死亡率一直没有变化^(48,51)。尽管有些研究报道生存率已经有显著的改善。最近,一项重要的综述显示,这些观察结果可能是由于研究对象选择性偏倚造成的⁽⁷⁷⁾。这些发现提示,有效改善疾病进程的抗风湿药物的广泛应用对延长 RA 病人的寿命收效甚微。无论如何这些新药对于 RA 死亡率的影响再过 5~10 年可能还是不明显。显然新的治疗方法对 RA 死亡率的影响还需要进一步研究。

一些研究者研究了 RA 超额死亡率的原因^(40,48,58,63,65-67,78,79)。结果显示,与对照组比较,RA 病人死亡风险的增加来自心血管疾病、感染、血液病、胃肠疾病和呼吸系统疾病。RA 的多种疾病严重性和活动性指标(如关节外表现、血沉加快、较高的关节计分、关节功能状况等)可能与 RA 死亡率的增加相关⁽⁸⁰⁻⁸⁵⁾。

RA 病人的将近一半死于心血管疾病^(67,83,86-88)。目前人们正在将 RA 病人中超额的心血管疾病发病率和死亡率的预报进行分类以及研究超额的部分是否缘于传统的冠心病危险因子的增加,或者与这些因素无关^(78,80,83,89-93)。对于药物疗法在改善预后方面可能的预防作用的研究,包括生物制剂、甲氨蝶呤(methotrexate)、NSAID 和环氧合酶-2 抑制剂正在日益引起人们的

兴趣⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾。

总而言之,RA 不仅影响患者的功能状况和生活质量,而且显著降低患者的预期寿命。而这一机制目前还不完全清楚。

RA 相关风险因素

多种风险因素在 RA 的发展和预后方面均发挥重要作用。其中研究最多的是遗传学、感染性因素、口服避孕药、吸烟、咖啡和正规教育等因素。

遗传学

家族性 RA 早已为人们所知^(97,98),这说明遗传学危险因素在这一疾病的病因学中占有重要位置。直至最近,RA 的遗传学研究仍主要集中于不同人群的 RA 病人主要组织相容性复合位点的作用。有些研究者发现了特异性 HLA 等位基因(如 HLA-DR4 与 HLA-DR1)与 RA 易感性之间的重要相关性⁽⁹⁹⁻¹⁰⁷⁾。但在涉及遗传方式(如阴性对显性)和相关特征(如是否存在疾病易感性位点?或它们是否直接影响疾病的严重性?)方面,依然存有争议^(108,113-118)。

在不考虑遗传方式和 HLA-相关易感基因作用的情况下,HLA-DR 等位基因与 RA 之间的关系尚不足以说明 RA 发病的家族性⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾。结合其他人群的低 RA 发病率⁽¹⁵⁾,对北美印第安人群中高 RA 发病率、更严重的临床症状和家族聚集性^(14,98,122-126)的观察结果,都支持 RA 具有遗传易感性的假说。

RA 发病的遗传学作用的大小已经在患病个体的一级亲属和双生子之间进行了研究。单卵双生子的一致率大约为 15%⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾,高于双卵双生和 RA 先证者的同胞 4 到 5 倍^(119,130)。RA 的遗传度估计为 65%(95% CI: 50%~77%)⁽¹³¹⁾,说明遗传因素在发病危险度中占据重要位置。对冰岛的家系研究发现,RA 的家族性影响从核心家庭延伸到二级和三级亲属中⁽¹³²⁾。

在先证者的一级亲属中对与疾病易感性和严重程度相关的其他重要变量也进行了多项研究^(126,133-135)。先证者发病时的性别和年龄是一项重要的危险因素,而男性先证者的亲属有更高的 RA 累积危险⁽¹²⁶⁾。复杂聚合分析显示,只有很小一部分 RA 病例可归因于隐性基因。据此模型,男性中大部分受遗传学影响而发病的 RA 患者预计将在 40 岁之前发病。在一级亲属中,RA 的遗传性和危险性的分布呈显著的异质性。在荷兰的另一项研究发现,家族性 RA 的患病率为 9.8%,而且 RA 的家族聚集性优先发生于大范围的亲属中⁽¹³³⁾。家族性 RA

的先证者常常 RF 因子阳性,随访期长。男性和有关节置换史与 RA 的高度一致性相关联。目前通过基因组扫描,正在努力确认 HLA-和非 HLA-相关基因⁽¹³⁶⁻¹³⁹⁾。这些扫描已经在 HLA 区域内、外发现了不同的易感基因,现在正在对这些候选基因以及基因-基因之间的相互作用对疾病易感性和严重程度以及对治疗的反应等方面的作用进行研究⁽¹³⁹⁻¹⁴⁴⁾。

感染因素

RA 发生可能是环境因素作用的这个特征是说明疾病长期趋势或在时间和空间上疾病聚集性的一个依据。在明尼苏达州奥尔姆斯泰德县以人群为单位获得的发病数据说明了 RA 发病的长期趋势(图 1-3)^(12,13)。在英国的东盎格鲁地区,Silman 等从 1990 年 1 月 1 日到 1994 年 12 月 31 日,对 687 例炎性关节病人使用 NOAR 进行了时间趋势和空间聚集性分析。这些结果显示,RA 发病没有一致的季节性差异,换言之,在时间上没有“流行”的现象。在一个地理区域,空间聚集性证明发病可能表现为非随机分布的方式。也没有证据显示这些发病的病例存在时间或季节上的聚集性。但在研究区域的西北部,这些研究者确实证明了存在某些时间独立性的空间聚集发病情况。只是样本量过小,不能据此得出明确结论。为解释这一发现而对局部因素进行深入研究的工作正在进行中^(145,146)。

一些综述性的文章对宿主-环境相互作用的可能性进行了详细地探讨⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾。人类细小病毒感染与炎症性多关节炎存在一定关系,但在 RA 的发展过程中,病毒感染的作用还不清楚。来自 NOAR 的资料表明 RA 病例在确诊和发病时间上很接近,这些资料显示伴有多发性关节炎的病人仅有 2.7%的病例近期内有人类细小病毒 B19 感染,提示此感染还不能解释更多的 RA 病例。

雌激素

有些研究者提出口服避孕药对 RA 的发展可能有保护作用。Brennan 等⁽¹⁵²⁾回顾了 17 项研究,发现其中 11 项研究显示了雌激素的保护作用。他们自己对 115 位炎症性多关节炎口服避孕药的研究结果,也显示了对 RA 的发展有保护作用(调整比值比(OR),0.22;95% CI: 0.06~0.85)。

也有少数研究(包括 3 项病例对照研究和 2 项队列研究),对绝经期后使用雌激素与 RA 之间关系进行研究时得到了矛盾的结果。Carette 等⁽¹⁵³⁾进行的病例对照研究发现没有作用,而 Vandenbroucke⁽¹⁵⁴⁾等则发现