

强直性脊柱炎

主 编 汪年松

QIANGZHIXING JIZHUYAN



上海交通大学出版社

强直性脊柱炎

汪年松 主编

上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书是一本系统介绍强直性脊柱炎的著作。全书共分 13 章,系统阐述了强直性脊柱炎的发展史、流行病学、发病机制、临床表现、实验室检查、影像学特点、诊断与鉴别诊断、内外科的治疗方法、介入治疗、中医认识、康复治疗、精神调节、强直性脊柱炎与生育以及强直性脊柱炎的护理。本书注重理论联系实际,密切结合临床,内容丰富,取材新颖,图文并茂,反映了国内外有关强直性脊柱炎的基础研究和临床治疗的最新进展,是一部关于强直性脊柱炎诊治问题的既实用又有学术参考价值的专著,适用于风湿免疫内科、骨科、康复科和放射科医师和研究生阅读,也可作为相关科室工作人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

强直性脊柱炎/汪年松主编. —上海:上海交通大学出版社,2009

ISBN978-7-313-05909-3

I. 强... II. 汪... III. 类风湿性脊椎炎—研究 IV. R593.23

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 121966 号

强直性脊柱炎

汪年松 主编

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

上海锦佳装璜印刷发展公司 印刷 全国新华书店经销
开本:889mm×1194mm 1/16 印张:18.5 字数:475 千字

2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 次印刷

印数:1~2030

ISBN978-7-313-05909-3/R 定价:65.00 元

版权所有 侵权必究

主 编 汪年松
副 主 编 薛 勤
主 编 助 理 江 蕾

编委(按姓氏笔画排列)

王 锋 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
王筱霞 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
白跃宏 上海交通大学附属第六人民医院康复科
朱家安 上海交通大学附属第六人民医院超声科
朱珠华 上海交通大学附属第六人民医院放射科
朱雪娥 上海交通大学附属第六人民医院放射科
向海燕 湖北民族学院附属医院肾脏内科
张 继 上海交通大学附属第六人民医院放射科
张晓光 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
严 艳 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
李军辉 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
苏 励 上海中医药大学附属龙华医院风湿科
杨世坝 上海交通大学附属第六人民医院放射科
吴春根 上海交通大学附属第六人民医院放射科
陈 玮 上海交通大学附属第六人民医院放射科
陈 琼 上海中医药大学附属龙华医院风湿科
范 瑛 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
俞 岗 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
姜林娣 复旦大学附属中山医院风湿科
徐建广 上海交通大学附属第六人民医院骨科
唐令詮 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
高许萍 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
顾 杰 复旦大学附属中山医院风湿科
倪才方 上海交通大学附属第六人民医院放射科
顾一峰 上海交通大学附属第六人民医院放射科
徐义明 上海交通大学附属第六人民医院康复科
崔勇平 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
盛晓华 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
简桂花 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科

前 言

强直性脊柱炎(ankylosing spindylitis, AS)是一种古老的疾病,也是临床上的常见病之一。人们对强直性脊柱炎的认识随着东西方文明的发展而进步,尤其是近二三十年来,随着医学领域各项技术的不断更新以及相关基础学科(如细胞生物学、分子遗传学、免疫学等)的崛起,各国学者从本病的病因、发病机制到如何对疾病进行有效治疗等各方面进行了深入的研究,对强直性脊柱炎的诊治水平有了显著的提高。由于国内有关强直性脊柱炎的专著较少,为了把这些国内外新的研究成果、临床经验与大家一起分享,同时较全面系统地阐述强直性脊柱炎的基本理论和临床实践,我们组织了在这一领域具有特长的专家,参考了大量国内外文献资料,并结合各自的临床与学术积累,编写了这部既实用又有学术参考价值的关于强直性脊柱炎的专著,希望该书的出版能为我国的风湿病事业发展作出贡献。

本书共分 13 章,对强直性脊柱炎的概述、流行病学、病因、发病机制、临床表现、影像学改变、实验室检查、诊断和鉴别诊断等各方面进行了系统的阐述,对强直性脊柱炎的治疗方法,如内科治疗、外科治疗、介入治疗、康复治疗及中医治疗,同时对强直性脊柱炎的精神调节、对生育的影响和护理方面等做了全面深入的介绍,反映了当前强直性脊柱炎诊治的新观点和新技术。

本书由多位从事风湿病学、放射医学、超声医学、骨科学、康复医学的基础和临床工作的学者编写而成,包括著名的放射学专家杨世坝教授、吴春根主任,超声专家朱家安主任,脊柱外科专家徐建广教授,康复医学专家白跃宏教授,风湿病专家唐令詮教授、苏励教授和姜林娣教授亲自为本书撰写相关章节,本书的大量图片都是由各位专家自己提供的,并引用了大量的国内外最新文献,力求做到实用、先进和创新。衷心感谢各位编者的热情支持与严谨求实的学术作风,使本书能够顺利出版。由于我们水平有限,各位作者的写作风格不一,疏漏之处,恳请各位同道和读者不吝赐教。

汪年松

于上海交通大学附属第六人民医院

2009 年 5 月

目 录

第一章 强直性脊柱炎概论	1
第一节 强直性脊柱炎发展史	1
第二节 强直性脊柱炎概论	1
第三节 展望	8
第二章 强直性脊柱炎的流行病学	11
第一节 患病率与发病率	11
第二节 年龄与性别	11
第三节 强直性脊柱炎与 HLA-B27 的关系	12
第四节 我国强直性脊柱炎的流行病学特点	13
第三章 强直性脊柱炎发病机制	16
第一节 免疫遗传学与强直性脊柱炎	16
第二节 感染因子与强直性脊柱炎	21
第三节 免疫反应与强直性脊柱炎	23
第四节 炎症介质与强直性脊柱炎	28
第四章 强直性脊柱炎的临床表现	38
第一节 一般情况	38
第二节 强直性脊柱炎的肌肉关节表现	41
第三节 强直性脊柱炎的关节外表现	49
第四节 幼年型强直性脊柱炎	73
第五章 强直性脊柱炎的实验室检查	86
第一节 人类白细胞抗原的测定	86
第二节 其他检查方式	88
第六章 强直性脊柱炎的影像学特点	96
第一节 放射学检查	96
第二节 强直性脊柱炎的超声显像	113
第三节 骨密度检查	120

第七章 强直性脊柱炎的诊断与鉴别诊断	129
第一节 强直性脊柱炎的诊断	129
第二节 强直性脊柱炎的鉴别诊断	135
第八章 强直性脊柱炎的治疗	144
第一节 概述	144
第二节 一般治疗	144
第三节 药物治疗	146
第四节 手术治疗	175
第五节 介入治疗	187
第九章 强直性脊柱炎的中医认识	223
第一节 病因病机	223
第二节 治疗	225
第三节 中西医结合治疗	240
第十章 强直性脊柱炎的康复治疗	243
第一节 诊断标准与康复评定	243
第二节 康复治疗	249
第三节 疗效评价	262
第十一章 强直性脊柱炎的精神调节	264
第一节 临床表现	264
第二节 心理状况的评估	265
第三节 治疗	266
第十二章 强直性脊柱炎与生育	272
第一节 生育对强直性脊柱炎的影响	272
第二节 强直性脊柱炎对生育的影响	272
第三节 强直性脊柱炎对性生活的影响	276
第十三章 强直性脊柱炎的护理	278
附件 中华医学会风湿病学分会诊治指南——强直性脊柱炎诊治指南(草案)	281

第一章 强直性脊柱炎概论

第一节 强直性脊柱炎发展史

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种很古老的疾病。早在几千年前的古埃及人的骨骼中就发现有强直性脊柱炎的证据。距今 2000 年前,希腊名医希波克拉底描述了一种疾病,患者有脊椎和颈部疼痛并可波及到骶骨。500 年前有记载 1 例患者臀部疼痛,行动缓慢,呈弯曲状和直立困难。较完整的有关强直性脊柱炎的临床描述可追溯到 1691 年爱尔兰医生 Connon 的个案报道,它最早描述了特异的尸体骨标本为骶骨与骶骨,下位 15 脊椎骨与肋骨融成一块。此后一个世纪,许多医师如 Bechtere、Strumpell 和 Marie 等都先后描述了强直性脊柱炎患者的表现,包括典型步态、腰部变平、颈向前伸、髋和膝屈曲呈 Z 型姿势,因而历史上曾用他们三人的名字命名此病为 Bechtere 病、Marie-Strumpell 病等。随着 X 线技术的发明,1936 年, Walter Krieb 报道了骶髋关节病变是强直性脊柱炎特征性的影像学改变。1949 年, West 发现本病有家族发病的遗传倾向。随着医学的发展和人们对该疾病认识的深入,1973 年,来自英国和美国的两位学者分别发现了 HLA-B27 组织相容性抗原与本病的发生高度相关。1982 年,《希氏内科》中说明了本病与类风湿关节炎不是同一种病,同年我国第一次在风湿病会议上采用这一国际上的统一命名。

中医对强直性脊柱炎的认识也历史久远。对本病的描述最早见于公元前 475~221 年春秋战国时期,根据强直性脊柱炎的临床特征、病机特点及病情演变过程,将其归属于痹症之“骨痹”、“肾痹”、“腰痹”范畴,古人俗称“竹节风”、“龟背风”等。《黄帝内经》说:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾”,又说:“肾痹者,尻以代踵,脊以代头。”意思是用臀部代替双足,不能行走。因脊柱弯曲或驼背远看似头,比较形象地描述了强直性脊柱炎的脊柱、髋关节的畸形改变,说明脊柱强直不能屈伸而致坐起困难。明清及现代中医学更有大量的治疗“骨痹”、“肾痹”的论述。近年来,著名医学家焦树德又提出将强直性脊柱炎称之为“大偻”。偻指脊柱弯曲,大偻指病情沉重、脊柱弯曲、背俯的疾病。如《黄帝内经》中说:“阴气者,开阖不得,寒气从之,就生大偻。”

总之,人们对强直性脊柱炎的认识随着东西方文明的发展而进步,尤其是近二三十年来,随着医学领域各项技术的不断更新以及相关基础学科(如细胞生物学、分子遗传学、免疫学等)的崛起,使人们对强制性脊柱炎的认识,从病因、发病机制到如何对疾病进行有效治疗各方面都有了深入和透彻的研究。

第二节 强直性脊柱炎概论

本病名称源于希腊词根“ankylos”和“spondylos”,前者意为弯曲或关节强硬(现已演变为融合或粘连),后者意为脊柱。强直性脊柱炎是血清阴性脊柱关节病的原型,若没有并发其他任何一种脊柱关节病称为原发性强直性脊柱炎。若骶髋关节炎与下列任何一种病并发则为继发性强直性脊

柱炎:如合并反应性关节炎(或瑞特综合征)、银屑病关节炎及慢性炎性肠病关节炎等。本章讨论的是原发性强直性脊柱炎(AS)。

很多年来血清阴性脊柱关节病常与类风湿关节炎相混淆。现知它们在临床与病因学上不同。作为一个组,它们具有下列特征:类风湿因子阴性、骶髂关节炎、中轴受累、周围关节炎、附着点病变、家族聚集、常可检出人白细胞抗原 B27(HLA-B27 阳性)。以往应用的强直性脊柱炎的同义语还有变形性脊柱炎、骨化性骨盆部脊椎炎(pelvospondylitis ossificans)或错用的类风湿关节炎中轴关节型等。近年来由于医疗水平提高,很少病例发展为古代描述的脊柱弯曲和强直,因而强直性脊柱炎可能已不是一个十分恰当的名称。

原发性强直性脊柱炎是临床常见的一种脊柱关节病,现代医学认识到强直性脊柱炎为不明原因的慢性进行性免疫介导以中轴关节慢性炎症为主,并具有异位骨形成导致骨硬化、肌腱骨化为特征的全身性疾病。特点为炎症突出发生在骶髂关节,脊柱关节(脊柱骨突滑膜关节、椎间盘软骨关节),脊柱旁软组织及肌腱韧带附着于骨部位(附着点炎)如胸肋关节、棘突、肩胛、髂骨翼、股骨大转子、坐骨结节、胫骨粗隆和足跟等。通常病变起始于骶髂关节和腰椎,呈头向渐进性累及胸、腰椎和颈椎,最终导致进行性上升性脊柱纤维性骨性强直,病情常难以控制,部分患者可致残,如脊柱变形、严重驼背、失明等。周围关节不常受累,但 1/3 患者可累及髋和肩,且髋关节的病变常系强直性脊柱炎致残的主要原因之一。也可有关节外器官的炎性病变,如眼结膜炎、主动脉根部损害及心脏传导阻滞、肺肾等器官受损。

原发性强直性脊柱炎的诊断首先要排除其他血清阴性脊柱关节病。其肯定诊断依赖放射学上显示Ⅲ级或Ⅳ级骶髂关节炎。常为双侧伴有一个或多个临床症状及体征。现常用 1984 年修订的纽约标准:

- (1) 下背痛至少 3 个月,活动改善,休息不能缓解;
- (2) 腰椎活动受限(矢状面及额面);
- (3) 相对于正常年龄及性别,胸扩张度减少;
- (4) 放射学上双侧骶髂关节炎Ⅱ~Ⅳ级;
- (5) 放射学上单侧骶髂关节炎Ⅲ~Ⅳ级。

若有双侧骶髂关节炎Ⅱ~Ⅳ级或单侧骶髂关节炎Ⅲ~Ⅳ级及任何一个临床标准可肯定诊断强直性脊柱炎。

单纯有骶髂关节炎,但无症状则不能诊断为强直性脊柱炎。

本病男性多见,男:女=3:1,典型发病年龄在青少年期~35岁,高峰发病年龄 28 岁左右。本病病因及发病机制欠清,虽然它的很多临床与遗传特点相似于反应性关节炎或瑞特综合征,但又不像反应性关节炎,如在血液及周围关节中未能检测到活的病原菌,如肺炎克雷伯菌;也未能检测到对持续感染的黏膜免疫反应——血清 IgA 抗体增高和对各种细菌感染的抗体。

强直性脊柱炎在各国发病率不尽相同,美国的调查报告为 0.13%~0.22%,日本本土居民为 0.05%~0.2%,近年来,我国在南方和北方对强直性脊柱炎患病率的流行病学调查结果分别为 0.26% (我国约有 400 万患者)。已证实强直性脊柱炎发病与 HLA-B27 密切相关,并有家族发病倾向。正常人 HLA-B27 阳性率因种族和地区不同差异很大,如欧洲的白种人为 4%~13%,美国黑种人为 2%~4%,我国为 2%~7%。强直性脊柱炎患者 HLA-B27 阳性率在美国黑种人为 57%,我国患者达 91%。另有资料显示强直性脊柱炎患病率普通人群为 0.1%,而在 HLA-B27 阳性强直性脊柱炎患者一级亲属中患病率高达 11%~25%。以上资料说明 HLA-B27 阳性者或有强直性脊柱炎家族

史者,患强直性脊柱炎的可能性明显增加。但反之大约 80% HLA-B27 阳性者并未发生强直性脊柱炎,以及大约 10%的强直性脊柱炎患者 HLA-B27 阴性。因此不能认为 HLA-B27 阳性者必定会发生强直性脊柱炎,更不能认为 HLA-B27 阳性就是强直性脊柱炎。HLA-B27 阴性者强直性脊柱炎发病年龄较晚,常无强直性脊柱炎家族史,眼炎及心脏疾病累及较少。

一、关于强直性脊柱炎早期诊断问题

目前通用的在强直性脊柱炎的诊断标准中(即 1984 年强直性脊柱炎的纽约修订分类标准)均必须具备肯定的放射学骶髂关节炎,但肯定的放射学骶髂关节炎往往在症状发生后数年才出现,常已不是早期。根据国外 920 例男性和 476 例女性强直性脊柱炎患者的临床研究显示强直性脊柱炎患者以首次出现症状到首次作出诊断一般推迟 5~7 年,延误诊断的原因除了非风湿专科人员对强直性脊柱炎或中轴型脊柱关节病认识不足外,主要是放射学上骶髂关节炎出现时常常病情已不是早期。该研究在另一角度分析了 329 例 HLA-B27 阳性具有下腰痛的患者,10 年病程出现骶髂关节炎 X 线改变者占 40%,20 年时达 70%,20 年后高达 95%。此外,在强直性脊柱炎诊断时具较高特异性的临床诊断指标敏感性较低,如炎性下腰痛的敏感性也仅有 75%,交替性臀区痛的敏感性更低,只有 20.4%,肌腱端炎敏感性 36.5%,但特异性为 88.9%。为此专家们建议:

(1) 可考虑对多个敏感性较低参数综合考虑和分析病情后作出可能强直性脊柱炎的诊断,以免使那些能在早期治疗中受益的患者错过治疗机会。

(2) 提高放射学诊断骶髂关节炎的敏感性为强直性脊柱炎早期诊断的关键。2003 年 10 月 9 日在奥地利因斯布鲁克举行的骶髂关节炎临床影像学诊断讨论会上,磁共振成像(MRI)检查被认为是最具特征性的骶髂关节炎检查手段。因过去的研究显示 X 线对骶髂关节炎的预测值比 MRI 晚 3 年,MRI 对骶髂关节软骨和韧带部分以及炎症的探测均优于 CT,故专家们强调炎症早期,如有条件最好用 MRI 检查骶髂关节。当然 MRI 作出骶髂关节炎诊断时需参考临床其他资料,注意鉴别诊断其他疾病。但也有研究表明不是所有 MRI 显示的骶髂关节炎均发展为脊柱关节病,由于缺乏病理对照故其对早期骶髂关节炎的诊断价值尚待肯定。如国外 Oostveen 等以 3 年后的骶髂关节 X 线表现为对照所得 MRI 对早期骶髂关节炎诊断的敏感性和特异性分别为 85%和 47%。国内汕头大学医学院第一附属医院风湿科对 82 例炎性腰背痛或不对称性下肢滑膜炎患者骶髂关节进行 CT 扫描、MRI 平扫及病理检查进行分析比较,结论为以病理检查结果为金标准。MRI 对早期骶髂关节炎诊断的敏感性、特异性分别为 69%和 41%。半数左右病理学检查正常的病例,MRI 检查可出现阳性结果;而病理检查阳性的病例,有 1/3 左右 MRI 表现正常。故认为 MRI 对早期骶髂关节炎的诊断有一定敏感性,但特异性不高,临床应用时尚需慎重考虑。认为 MRI 诊断早期骶髂关节炎时软骨下骨板中断/侵蚀较软骨及关节旁表现意义更大。其原因之一可能为早期骶髂关节炎的表现,如软骨线的不规则增粗、扭曲、凹陷、中断和消失;关节旁的骨髓水肿,骨质硬化或脂肪沉积均为非特异性改变。此外,细针活检获取标本少,取不到病变部位的可能性亦不能除外。

(3) 超声诊断技术的应用有助于早期诊断,尤其对关节内和软组织内炎症变化和疾病活动性的判断方面可提供准确的有用信息。

(4) 欧洲抗风湿联盟(EULAR)会议上涉及脊柱关节病的外周肌腱端炎表现以及在诊断中的重要性被专家们高度重视,认为 X 线上有一定特征性,认为这些表现对强直性脊柱炎早期诊断有一定价值。河南科技大学放射科强军等报道 70 例强直性脊柱炎附着点炎的 X 线表现为肌腱韧带与骨附着处骨皮质模糊变薄,皮质下小囊变;病变进一步发展,附着点骨皮质侵蚀破坏,皮质局限性缺

损,边缘毛糙呈虫蚀样,病变晚期附着点区出现骨化。

二、关于强直性脊柱炎的治疗问题

强直性脊柱炎的治疗长期以来对于临床医师是挑战。十几年来锻炼和非类固醇消炎药(NSAID)一直是控制其症状的主要方法,缺乏改善病情的疗法。自2000年以来,抗肿瘤坏死因子生物制剂的使用使目前对强直性脊柱炎的治疗发生了革命性的变化,但关于其长期利益和风险,人们知之甚少。最近ASAS(Assessment in AS)国际工作组和欧洲抗风湿联盟首次官方合作共同创建了国际循证医学推荐的10条治疗方法来改善患者预后,但强调这只是推荐,而不是指导方针。推荐的治疗是基于目前的研究证据,它将会被规律地更新,随时紧跟强直性脊柱炎治疗的新发展而更新。

(1) 个体化的强直性脊柱炎治疗方案:按其临床症状、疾病活动性、功能状况、有无髌关节受累、有无脊柱畸形、年龄、性别、伴随病、伴随的药物治疗及患者的愿望和期望值等判定治疗方案。

(2) 对强直性脊柱炎患者进行定期监测:包括病情、中轴、外周和附着点病变的表现,实验室检查和影像学检查等。监测的频率决定于个人的基础情况,放射学监测不超过每2年一次,例外情况为韧带骨赘可在6个月内形成,为两次X线检查的最短间期,髌关节和脊柱的MRI检查在AS疾病活动性的评估中使用得越来越多,虽至今尚未进入ASAS的核心指标,但它可方便地获得脊柱炎症的客观依据。

(3) 强直性脊柱炎的最佳治疗:药物治疗和非药物治疗是互补的,强调了非药物治疗贯穿整个疾病过程的重要性,但是否同等适用于早期和晚期、活动期或非活动期尚无定论。

(4) 强直性脊柱炎的非药物治疗:包括对患者进行教育,规律锻炼,物理治疗等,有证据(Ib水平:随机对照试验)支持温泉疗法对于强直性脊柱炎患者有3个月的疗效但不会更长,而且有较好的价-效比。

(5) NSAID被推荐作为治疗强直性脊柱炎患者疼痛和晨僵的一线药物疗法。近来的随机临床研究比较了塞来昔布连续用药和在需要时间断使用的疗效。结果表明连续使用在2年内延缓了AS的放射学进展。这是第一个表明连续用药有改善疾病结果的研究,但尚需进一步研究。NSAID导致胃肠道出血风险增加是剂量依赖的。使用胃黏膜保护剂可减少此种风险。昔布类药物较其他NSAID有着较低的严重胃肠道事件的发生率。普通的或昔布类药物的选择应基于患者发生胃肠溃疡的预测,也应考虑到心血管疾病的伴随危险因素。

(6) 镇痛药物:乙酰氨基酚和阿片类可用于对NSAID疗效不佳、有禁忌或耐受性差者。随机对照的试验研究中,对乙酰氨基酚的胃肠道毒性,与对照组相比并没有显著升高。

(7) 关于皮质类固醇激素:全身使用激素治疗中轴疾病目前还缺乏证据。在小样本随机临床研究中显示关节内或关节周围注射激素,对于缓解髌髻关节的疼痛是有效的。还没有临床研究评估强直性脊柱炎患者外周关节腔内注射激素的有效性和对附着点炎局部激素注射的使用。虽然专家组感到对某些患者有帮助,但一定要考虑到潜在的毒性作用包括肌腱断裂。

(8) 改善病情抗风湿药(DMARD):与类风湿关节炎相比,用于强直性脊柱炎治疗的改善病情抗风湿药物较少,柳氮磺吡啶对部分外周关节炎有效,尤其对疾病早期病例有效,但该药尚未证实对中轴关节有明确疗效。对外周附着点炎也没有任何疗效。开放性研究结果显示甲氨蝶呤、沙利度胺(反应停)治疗强直性脊柱炎有效,但尚无双盲安慰剂对照研究,故强直性脊柱炎的治疗选择较少。

(9) 抗肿瘤坏死因子(TNF)治疗:自2000年以来,抗TNF生物制剂已用于强直性脊柱炎的临床研究并取得明显疗效,这些药物给强直性脊柱炎的治疗带来了曙光。目前用于临床治疗的靶向TNF- α 的生物制剂有3种,依他西普特(etanercept)、英利昔单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)。多项随机双盲安慰剂对照研究显示英利昔单抗和依他西普特治疗强直性脊柱炎疗效显著。美国和欧洲联盟已批准这两种药物用于严重活动性强直性脊柱炎的治疗。对NSAID和柳氮磺胺吡啶疗效不佳的活动性强直性脊柱炎可把这两种药物作为一线药物使用。临床结果提示其疗效甚至优于对风湿性关节炎(RA)的治疗。虽然在风湿性关节炎中,抗TNF治疗加用甲氨蝶呤可以改善临床结果和减少不良反应,但还没有证据支持在强直性脊柱炎中加用甲氨蝶呤有任何额外的益处。

最近比利时的研究40例SPA(脊柱关节症, spondyloarthropathies, 具有更多外周关节病变), 抗TNF治疗可以明显改善强直性脊柱炎的外周和中轴关节病变。临床和超声检查证实的严重的肌腱端炎也得到了明显改善, 脊柱MRI随访结果显示英利昔单抗对脊柱急慢性病变的进展也有明显作用, 提示对活动性强直性脊柱炎的短期治疗已取得了突破性进展, 但关于其长期利益和风险人们知之尚甚少。

抗TNF生物制剂突出的也是最常见的不良反应是感染, 30%左右的患者在使用生物制剂时发生感染, 大多为普通感染, 其感染率稍高于使用安慰剂者, 给予对症治疗后可继续抗TNF治疗。严重感染的发生率与对照组相似。因TNF在肉芽肿的形成和稳定中发挥重要作用, 有助于对分枝杆菌形成包裹, 故抗TNF治疗可出现结核感染。在使用抗TNF制剂时需进行对结核的严格筛选及随访。此外, 对有心脏病病史的患者使用TNF抑制剂应严密监测心脏功能, 有心力衰竭病史患者应禁止使用TNF抑制剂。应用抗TNF生物制剂的患者可出现抗核抗体和抗双链DNA(dsDNA)抗体, 但发生药物性狼疮较少见。使用TNF抑制剂尚可出现多种脱髓鞘神经系统病变, 包括视神经炎、多发性硬化等。对此类患者使用TNF抑制剂应慎重, 或避免使用。使用TNF抑制剂还可能出现淋巴瘤, 但与普通人群相比淋巴瘤发生率并无增高, 少数病例可出现全血细胞减少和再生障碍性贫血, 在治疗过程中应定期检测患者的血细胞计数, 注射反应一般较轻, 不致停药。

总之, 与使用TNF制剂相关的不良反应轻微耐受性好呈自限性, 很少需停药, 严重的潜在危及生命的不良反应少见。选择合适病例及采取预防措施, 可减少不良反应的发生。目前的研究显示抗TNF生物制剂治疗强直性脊柱炎利大于弊。

虽然抗TNF治疗比传统的强直性脊柱炎治疗要昂贵得多, 但是一个正规的效价分析显示疼痛和功能的巨大改善可能要远高于昂贵的治疗费用。因为治疗缓解期患者的功能和劳动能力被保持下来。

(10) 强直性脊柱炎的手术治疗:全髋关节成形术(THA)应考虑在有难治性疼痛、残疾、放射学上有结构破坏的患者中使用, 与年龄无关。一些前瞻性研究显示手术后患者表现为疼痛明显减轻和功能改善。THA的翻修率在强直性脊柱炎中不是很高, THA后异位骨化和再强直率在强直性脊柱炎中没有增高。依赖于外科的技术, 而且可能被NSAID的使用所影响, 常规在术前使用NSAID进行预防。术前常规晚间服用NSAID不会对围手术期的出血或并发症有影响。在长期的观察中灌注水泥和不灌注水泥的人工髋关节在耐用性和并发症方面没有多大区别, 在较年轻的患者中通常使用不灌注水泥的假体, 因为在以后的修复中要容易一些。

脊柱的外科手术在强直性脊柱炎中有许多适应证, 包括闭合性楔形腰椎截骨术, 用来修复脊柱后凸畸形导致的残疾, 可以在恢复平衡和水平视野方面得到极好的功能修复。融合术用于脊柱假

关节所致的脊柱节段性不稳定的患者中。

三、关于强直性脊柱炎的基础研究

强直性脊柱炎是炎症性关节炎,并以异位骨形成导致骨硬化为特征。典型的新骨形成通常是沿着肌腱炎症部位形成肌腱骨化。肌腱附着点通常被认为能提供新骨形成所需的基质,以及前体细胞微小的生长平台。强直性脊柱炎最可怕的后果是脊柱与关节的强直,故国内外学者纷纷呼吁重视强直性脊柱炎骨化机制的研究。近年来各国学者围绕强直性脊柱炎肌腱端骨化骨赘形成、骨硬化机制进行了大量研究。如研究者发现作为转化生长因子超家族成员骨形态发生蛋白(BMP)具有刺激骨和软骨细胞生长及形态学改变。动物模型研究显示 BMP-4 具有刺激骨赘形成的能力。Duffy 等通过反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)对 10 例强直性脊柱炎、5 例银屑病关节炎(PsA)、10 例风湿性关节炎(RA)、5 例骨关节炎(OA)滑膜组织测定 BMP-2、BMP-4、CTGF(结缔组织生长因子)、TGF- β 以及 BMP2(BMP 受体 2)的 mRNA。发现在强直性脊柱炎及骨关节炎滑膜组织 BMP-4、CTGF mRNA 表达显著高于银屑病关节炎及风湿性关节炎。BMP-2、TGF- β 及 BMP2 的 mRNA 在骨化为特征的疾病组高于侵蚀为特征的疾病组,支持这样一个观点,即 TGF- β 家族成员以及 BMP2、CTGF 对肌腱端的骨化及骨赘形成具有重要作用。

国内赵锦松等采用原位杂交及免疫组织化学方法检测早期强直性脊柱炎膝关节滑膜组织 TGF- β_1 /BMP2 mRNA 及蛋白,显示早期强直性脊柱炎血管周围及衬里下层基质组织 TGF- β_1 表达高于风湿性关节炎组,差异有统计意义。早期强直性脊柱炎滑膜组织各层 BMP2 mRNA 及蛋白表达高于风湿性关节炎,两者与滑膜增生程度相关,推测本研究出现的现象可能是由于早期强直性脊柱炎较为激烈的免疫反应,过早地启动了机体的修复机制。建议今后需进一步增加标本数,对病程不同分期的标本进行研究,并尽可能获得同一患者的组织标本,为突破强直性脊柱炎的发病及后期强直病变的机制提供依据。

Johnson 等对 ank/ank 和 NPPI 基因敲除鼠的 Vanin-1 基因表达进行测定。发现在出现肌腱端骨硬化鼠有 Vanin-1 表达异常增高。Vanin-1 基因可以刺激多潜能的基质细胞形成软骨细胞进一步形成骨赘,这一发现为今后针对强直性脊柱炎患者炎症后期椎间盘骨融合以及骨硬化的治疗提供了理论依据。

有关 HLA-B27 新的致病机制引起世界各国学者的关注,HLA-B27 与脊椎关节病(SpA)发病的关系以往大多数的研究认为是与 CD8⁺T 细胞识别被 HLA-B27 提呈的自身多肽有关,并认为这些多肽是在肌腱端和关节部位可长期表达的蛋白质的分解产物。自身反应性 T 细胞也可能对反应性关节炎的细菌或内肽相关的生物体的抗原提呈有交叉识别。最近所知更多的自身多肽可来自 HLA-B27 本身,HLA-B27 有几个特殊的特性:①HLA-B27 阳性细胞在内质网蛋白折叠特别缓慢,使未折叠蛋白堆积并对细胞有应激的刺激作用。②HLA-B27 分子在细胞表面的表达包含亚多肽的表达。③HLA-B27 在 67 位上的半胱氨酸残基能形成 HLA-B27 重链二聚体。这些新的结构特征可能是 HLA-B27 影响细胞内细菌命运的机制。可见对 HLA-B27 特性已有许多新的认识,不仅只是与 CD8T 细胞的相互作用有关。HLA-B27 转基因鼠模型的建立将开辟一个新领域以阐明 HLA-B27 相关的疾病发病机制。

又有研究者认为脊椎关节病是一种多基因遗传病,有较高的家族聚集发病现象,除了 HLA-B27 之外,他们对 120 位脊椎关节病家系包括 359 例患者和 534 例对照者基因扫描,研究结果显示在染色体 5q、9q、13q 和 17q 的非组织相容性复合物(MHC)区有与脊椎关节病发病相关的连锁区域,尤

其在 9q 有与脊椎关节病重要的连锁关系。该研究为今后寻找脊椎关节病新的疾病易感基因提供了新的理论基础。

国内杨春花等用含有 1 176 个基因点阵的寡核苷酸基因芯片技术检测 11 例脊椎关节病患者的滑膜组织和 10 名正常对照的外周单个核细胞的基因表达谱,同时应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测了两组强直性脊柱炎患者血清中巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的表达水平,结论为 M-CSF 是研究脊椎关节病发病机制的一个肯定和有用的候选基因。其调节脊椎关节病的信号途径与 TNF- α 作用途径不同。这有可能为研发新的治疗脊椎关节病的生物抑制剂提供理论基础。

强直性脊柱炎的临床基础研究是寻找能客观反映脊柱关节病的病情活动性。对治疗反应及预后评估及指导意义的血清学标记一直是临床基础研究的热点。国内解放军总医院风湿科与美国洛杉矶加利福尼亚大学医学院合作采用 cDNA 微阵列法对 9 例脊柱关节病患者滑膜活检组织的 1 200 个基因进行测定,并由 10 名健康对照者比较结果发现基质金属蛋白酶 3(MMP-3)基因的表达在患者组增高 200 倍以上。用 ELISA 法对 MMP-3 水平测定发现 MMP-3 与强直性脊柱炎患者的疾病活动性密切相关。高水平的 MMP-3 与 BASDAI(Bath 疾病活动指数)和血沉水平增高相关,提示 MMP-3 可作为抗 TNF- α 治疗反应的监测指标。

美国学者 Chappell 比较了 44 例 HLA-B27 阳性的强直性脊柱炎患者以及 11 名 HLA-B27 阳性健康对照者和 HLA-B27 阴性健康对照者血清中的 17 种细胞因子发现 HLA-B27 阳性患者血清中 IL-4、IL-6、IL-8、IL-18、IL-17、IFN- γ 和 TNF- α , 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平明显增高,HLA-B27 阳性健康对照组 IL-8、IFN- α 的水平较 HLA-B27 阴性对照组水平增高,从而推测 HLA-B27 阳性人群对强直性脊柱炎易感。进一步研究显示细胞因子滴度与疾病活动性相关,提示这组细胞因子可以作为判断强直性脊柱炎疗效的指标。

最后为了更客观地评价强直性脊柱炎患者的病情,更正确地筛选治疗策略,更好地改善患者的生活质量,以及确切地研究患者对治疗的反应,国内外学者已制订了多种临床评价指标,主要有:

(1) 评价临床症状和体征的 Bath AS 疾病活动性指数(Bath AS disease activity index, BASDAI)由与强直性脊柱炎相关的 5 个症状(疲乏、脊柱痛、关节肿痛、局部触痛和晨僵)的 6 个问题组成。用 VAS 表[目视模拟测试表(visual analogue scale, VAS)]测试患者对每个问题的得分,最后换算的总得分范围为 0~10 分,0 分表示最好,10 分表示最差。

(2) 评价强直性脊柱炎患者躯体功能的 Bath AS 功能指数(Bath AS functional index, BASFI)根据以下 10 个问题,要求患者将目前完成下列活动时的难易程度在 VAS 标尺上标出。A 穿袜子或贴身衣服;B 弯腰拾物;C 从高处取物;D 从没有扶手的椅子上站起来;E 从仰躺着的地板上站起来;F 站立 10 分钟;G 登 10~15 个台阶;H 向后看;I 完成体力活动;J 完成一整天的家务和工作。最后算平均分,0 分表示最好,10 分表示最差。

(3) 评价骨骼和肌肉系统活动度的 Bath AS 测量指数(Bath AS Metrology Index, BASMI)。通过测量患者的颈部旋转度、耳壁距、腰部侧屈、腰部前屈和踝间距这 5 项指标来反映患者中轴(包括脊柱和髋关节)的活动度。BASMI 积分范围为 0~10 分。0 分最好,10 分最差。此外再测扩胸度。

(4) 实验室炎性指标:血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)。

(5) 生活质量的测定及评价:应用 SF-36 量表对患者生活质量进行测定。国内邓小虎和黄烽等

在国内首次全面地评价了 52 例活动期强直性脊柱炎患者 BASDAI、BASFI、BASMI, 实验室炎症指标, 应用 SF-36 量表计分法测定生活质量: 生理与心理健康内容, 发现反映患者功能状态的 BASFI 与患者生活质量关系最为密切, 它对生理健康与心理健康均有影响。其次是反映患者临床症状的 BASDAI 和 PGA(patient's global assessment)。提醒我们针对强直性脊柱炎的治疗不仅要控制症状缓解病情, 更重要的是要保持患者生理功能, 要做到这一点需加强对患者健康教育和平时的功能锻炼。

第三节 展 望

近年来, 随着医学领域各项技术的不断更新以及相关基础学科(如细胞生物学、分子遗传学和免疫学等)的崛起, 使我们对强直性脊柱炎的认识从病因、发病机制到如何对疾病进行有效治疗各方面都有了深入、透彻的研究。寻求检测强直性脊柱炎敏感的生物标志物, 以及新药物的开发和研制都成为目前乃至今后的重要研究方向。目前虽然尚未研究出根治的方案和药物, 但在改善患者临床症状、生活质量和缓解患者病情方面已经取得了较大的进展。

一、生物学标志在强直性脊柱炎诊治中的作用

传统的实验室检测项目中, 血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)是被公认的反映关节炎活动的指标, 但其敏感性和特异性还有待于进一步提高。因此, 寻找能客观反映强直性脊柱炎病情活动, 指导治疗以及评判预后的血清生物学指标是近年来强直性脊柱炎基础研究的热点。最新的国内外一些研究表明强直性脊柱炎疾病时存在一些生物标志物的异常表达。如血清淀粉样蛋白 A(SAA)是一种继发性炎症性蛋白纤维化蛋白。Jung 等研究表明 SAA 水平与 BASDI 评分值、CRP、ESR 均密切相关。认为急性期血清 SSA 是一种比 CRP 更敏感的对强直性脊柱炎疾病活跃性检测指标。其主要作用在免疫调节和继发性淀粉样变性的疾病发展过程中。Cunnane 等用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法测定了 140 例早期关节炎患者的 SSA 和 CRP。实验发现在发病 2 周的患者体内可以检测到非常明显的高水平 SAA 值, 且 SSA 的反应测定值均要强于 CRP 和 ESR。强直性脊柱炎患者的血小板活化功能明显高于正常人, 且与病情的多项活动指标变化相似。王锋等报道显示强直性脊柱炎患者血小板数量高于正常人群, 而外周血 CD62P 与 CD63 存在过高表达, 提示血小板过度活化; CD62P 表达的规律与血沉及 C 反应蛋白有相似的规律, 在活动期有高度表达, 而在缓解期却恢复到正常水平; CD62P 表达与血沉存在正相关($r=0.5224$), 同时与 CRP 存在较高的相关性($r=0.7048$), 推断在活动期强直性脊柱炎患者体内, 外周血 CD62P 的高表达除提示血小板激活外, 也可能是炎症活动的标志, 或风湿活动的继发改变, CD62P 可能是一个新的强直性脊柱炎活动标志。

此外, 基质金属蛋白酶(MMP-3)在强直性脊柱炎患者血浆中的高表达已被证实能很好地判定强直性脊柱炎病情的活动度。研究结果显示, MMP-3 表达水平可作为临床评价 TNF- α 药物治疗有效性的评价标准。

二、生物制剂在强直性脊柱炎治疗中的研究进展

传统治疗强直性脊柱炎的药物仅限于非类固醇消炎药(NSAID)和改善病情类药(DMARD), 而近年来, 生物制剂治疗强直性脊柱炎已成为研究的热点。新型肿瘤坏死因子(tumour necrosis

factor, TNF- α)阻滯剂已用于强直性脊柱炎的临床研究,并取得显著疗效,这些药物给强直性脊柱炎的治疗带来了曙光。目前临床用于治疗强直性脊柱炎的生物制剂主要包括3种:可溶性 TNF- α 受体融合蛋白依他西普特(etanercept)、抗 TNF- α 单克隆抗体英利昔单抗(infliximab)和完全人化的抗 TNF 单克隆抗体阿达木单抗(adalimumab),其中阿达木单抗尚未进入强直性脊柱炎临床研究。

依他西普特(商品名 Enbrel),是一种完全人化的重组可溶性 TNFp75受体二聚体融合蛋白,分子量为150 000。该药能与血浆中可溶性的 TNF- α 和细胞膜表面的 TNF- α 发生高亲和性结合,使 TNF- α 的生物活性丧失。依他西普特已批准用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、多关节型幼年类风湿关节炎和银屑病关节炎。依他西普特治疗强直性脊柱炎已经得到了广泛的研究。Gorman等进行的一项研究中,40例患者分两组接受依他西普特或安慰剂治疗,该研究允许患者继续使用DMARD和激素,6个月后,主要疗效指标晨僵、脊柱夜间痛在治疗组显著改善,而在安慰剂组无变化。另一项多中心随机安慰剂对照研究中,30例BASDAI >4 的活动性强直性脊柱炎患者纳入研究,患者被随机分为依他西普特组和安慰剂组,6周后2组患者均使用依他西普特至12周,然后再随访至24周,在6周时,主要疗效指标达到BASDAI改善 $>50\%$ 的患者在治疗组为57%,而安慰剂组仅为6%。安慰剂组换用依他西普特后到12周时主要疗效指标的改善与治疗组相似,临床疗效在12周和18周仍持续改善,停用依他西普特后疾病复发的平均时间为6周。总之,Ⅰ类证据显示依他西普特短期内治疗强直性脊柱炎有效。

英利昔单抗(商品名 Remicade)是人/鼠嵌合的抗 TNF- α IgG1 κ 同型链单克隆抗体,由人体恒定区合鼠类可变区组成。该药可与可溶性的细胞膜表面的 TNF- α 高亲和结合而使其丧失生物学活性。临床研究证实它对类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、克罗恩病等同样有效。英利昔单抗治疗强直性脊柱炎的研究报告最早见于2000年6月,即所谓的柏林研究,是一项为期12周的开放性研究。入选强直性脊柱炎患者均处于疾病活动期,平均病程5年,使用剂量为5mg/kg,在0、2、6周3次静脉注射,治疗终点时,10例患者中9例达到BASDAI平均改善大于50%,衡量生活质量的SF-36的躯体健康部分显著改善。上述实验完成后对这些患者继续随访治疗9个月,只有当疾病复发时才输注英利昔单抗1次,结果显示临床症状约6周时重新出现,强直性脊柱炎在12周左右复发。以后多个国家进行了英利昔单抗治疗强直性脊柱炎的开放性研究,与上述结果相似,均取得了明显的疗效。最近Ⅰ类资料证实英利昔单抗5mg/kg每6周输注治疗强直性脊柱炎有效。最近脊柱核磁共振影像学随访研究结果显示英利昔单抗对脊柱急慢性病变的进展也有明显作用。

目前由于生物制剂价格还很昂贵,在国内仍无法普及。因此,抗 TNF 生物制剂的适应证的把握以及实验室参数的预测有利于更合理地使用这些药物。国外的多项研究表明,病程短、年龄小、功能状态好、疾病活动指数高、以及血沉和C反应蛋白指数升高是强直性脊柱炎患者对抗 TNF 生物制剂出现较好疗效的预测参数。由于英利昔单抗和依他西普特治疗强直性脊柱炎疗效显著,欧洲抗风湿联盟已经批准这两种药物用于严重活动型强直性脊柱炎的短期治疗。对非类固醇消炎药和柳氮磺吡啶(SASP)疗效不佳的活动性强直性脊柱炎,可以把这两种药物作为一线用药。但此类药物的远期疗效还有待于进一步的循证医学证据支持,尤其是长期生物制剂治疗能否阻止强直性脊柱炎患者的放射学进展以及药物本身的远期不良反应问题,这些还有待于进一步研究。但就目前的研究结果显示,抗 TNF 生物制剂治疗强直性脊柱炎利大于弊。

(唐令诊 范 璜)

参 考 文 献

- [1] 施桂英. 血清阴性脊柱关节病. 关节病概要[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000,295-309.
- [2] 韩星海. 强直性脊柱炎发病机制及诊治进展[M]. 北京:内科学教程. 人民卫生出版社,2003,913-917.
- [3] 赵学智. 强直性脊柱炎. 现代内科疾病诊断与治疗[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2004,776-778.
- [4] 邹和建. 血清阴性脊柱关节病[M]. 实用内科学. 北京:人民卫生出版社. 2005,2561-2567.
- [5] Dennisw, Boulware. Seronegative spondyloarthropathies clinical primer of Rhenmatology[M]. LippiNCOTT. Williams &Wilkins. 2003;127-164.
- [6] 黄烽. 2003年美国风湿病年会纪要(二). 强直性脊柱炎及脊柱关节病[C/J]. 中华风湿病杂志,2004(8):3:187.
- [7] 古洁若. 2004年欧洲风湿病大会纪要. 脊柱关节病和强直性脊柱炎[C/J]. 中华风湿病杂志,2004(8):11:698.
- [8] 张莉芸,黄烽. 生物制剂治疗强直性脊柱炎研究进展[J]. 中华风湿病杂志,2005,(9)2:112.
- [9] 王庆文,曾庆徐. 磁共振成像对早期骶髂关节炎的诊断价值[J]. 中华风湿病杂志,2006,(10)7:385.
- [10] 赵锦松,黄烽. 强直性脊柱炎早期滑膜组织骨化相关因子机制探讨[J]. 中华风湿病杂志,2006,(10)3:158.
- [11] 邓小虎,黄烽. 活动性强直性脊柱炎患者生活质量及影响因素[J]. 中华风湿病杂志,2006,(10):3:158.
- [12] 黄烽,张莉芸. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗强直性脊柱炎的短期临床观察[J]. 中华内科杂志,2006,(45)2:112.
- [13] 郝慧琴,黄烽. ASAS/EULAR推荐的强直性脊柱炎治疗方案[J]. 中华风湿病杂志,2006,(10)12:763.
- [14] Jung S Y, Park M C, Pard Y B. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis[J]. Yonsei Med, 2007,48:218-222.
- [15] Gunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis[J]. Rheumatol, 2000, 27:58-63.
- [16] Chen C H, Lin K C, Yu D J, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity[J]. Rheumatology(Oxford), 2006,45:414-420.
- [17] Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the ant-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab[J]. Arthritis Rheum, 2000,43:1346-1352.
- [18] Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one year followup[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44:2936-2937.
- [19] Gorman J D, Sack K E, Davis J C. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alfpha [J]. New Engl J Med, 2002, 346:1349-1356.
- [20] Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48:1667-1675.
- [21] Davis J C Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group: recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial[J]. Arthritis Rheum. 2003, 48:3230-3236.