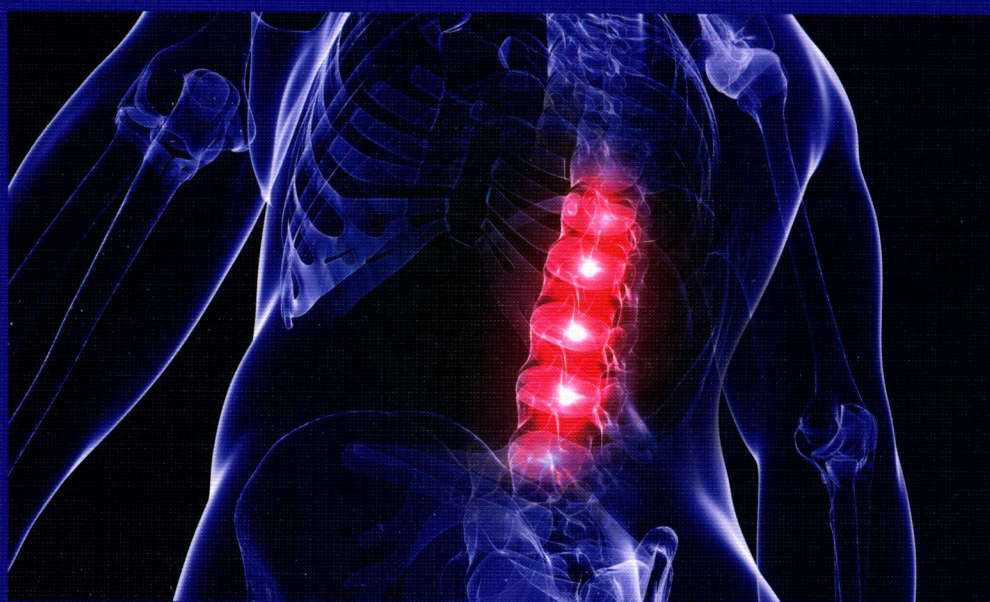


汪年松 薛 勤 编著

强直性脊柱炎

第二版

QIANG ZHI XING JI ZHU YAN



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

强直性脊柱炎

(第二版)

汪年松 薛 勤 编著

上海交通大学出版社

内容提要

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,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。

本书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。

图书在版编目(CIP)数据

强直性脊柱炎 /汪年松,薛勤编著. —2 版. —上海:上海交通大学出版社,2014
ISBN 978-7-313-11856-1

I. 强... II. ①汪... ②薛... III. 脊椎炎—诊疗 IV. R593.23

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 288531 号

强直性脊柱炎

第二版

编 著:汪年松 薛 勤

出版发行:上海交通大学出版社

邮政编码:200030

出 版 人:韩建民

印 制:苏州市越洋印刷有限公司

开 本:889mm×1194mm 1/16

字 数:613 千字

版 次:2009 年 11 月第 1 版 2015 年 1 月第 2 版

书 号:ISBN 978-7-313-11856-1/R

定 价:128.00 元

地 址:上海市番禺路 951 号

电 话:021-64071208

经 销:全国新华书店

印 张:20.5 插页:10

印 次:2015 年 1 月第 1 次印刷



版权所有 侵权必究

告读者:如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话:0512-68180638

强直性脊柱炎(第二版)编委会

主 编 汪年松 薛 勤

主编助理 陈玉强 费 杨 江 蕾

编委(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|---------------------|
| 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 |
| 向海燕 | 湖北民族学院附属医院肾脏内科 |
| 朱雪娥 | 上海交通大学附属第六人民医院放射科 |
| 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 | 上海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 | 上海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
陈玉强 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
陈廷芳 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
郭永平 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
刘玉梅 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
桂定坤 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
许 涛 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
程 霞 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
程东生 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
费 杨 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
田寿福 上海交通大学附属第六人民医院肾脏风湿科
白 梅 上海交通大学附属第六人民医皮肤科
姚兴梅 上海市普陀区中心医院肾内科

第一版前言

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, 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,使我们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病理研究作出贡献。

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,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。由于水平有限,书中存在的疏漏之处,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

第二版前言

强直性脊柱炎(Ankylosing spindylitis, AS)是一种导致患者残疾的疾病,尤其是青少年,给患者和家庭造成了非常大的痛苦。近30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,国内外学者从本病的病因、发病机制和治疗等各方面都进行了深入的研究,显著提高了对强直性脊柱炎的诊治水平。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《强直性脊柱炎》一书,第一版已经于2009年11月由上海交通大学出版社出版后,得到国内风湿病学界的认可和广大读者的欢迎。距第一版正式出版已经5年了,而这5年中,国内外对强直性脊柱炎的基础和临床研究获得很大的进展,需要我们对本书再作进一步的修订。

第二版共分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,对其治疗方法,如内科治疗、外科治疗、介入治疗、康复治疗、中医治疗、精神调节、对生育的影响和护理方面等做了更全面深入的介绍,反映了当前国内外有关强直性脊柱炎诊治的新观点和新技术。

《强直性脊柱炎》(第二版)在修订中吸收了国内外最新的基础和临床研究成果,并结合了我们自己的经验,具有以下特点:

第一,结构有所调整,论述深度增加。第四章第三节临床表现中增加了眼科专家邹俊主任撰写的强直性脊柱炎伴发的葡萄膜炎;第五章第二节实验室检查中新增了关节液检查;第七章第一节诊断中增加了2009年国际SpA评价工作组(ASAS)中轴型脊柱关节炎分类标准及(2011年)国际SpA评价工作组(ASAS)外周型脊柱关节炎分类标准,鉴别诊断中增加了掌跖脓疱病、痛风性关节炎、银屑病关节炎、白塞病、结节性红斑、化脓性关节炎、骨质疏松症等疾病;第八章第三节药物治疗中特别增加了TNF拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识要点,更新了欧洲风湿病联盟(EULAR)和国际强直性脊柱炎(AS)评估工作组(ASAS)推荐的治疗建议,适当精简了第五节介入治疗的内容等。每位编者对各个章节都反复推敲、更新内容,以确保给读者以最准确和有深度的医学知识。

第二,充实参考文献,传递最新的知识。第二版新增了参考文献近100余篇,特别是近5年的国内文献,极大地提高了全书论述的科学性,同时传递了强直性脊柱炎诊治中的最新知识,增加了本书的可读性。

第三,突出重点与特色,增加临床实用性。我院是在国内最早开展运动医学超声的单位,我科与超

声科合作开展了强直性脊柱炎超声的常规检查与一系列研究,取得了一定的成果,本书重点介绍和更新了超声临床运用经验,希望对同行带来裨益。

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,包括老一辈风湿病专家唐令詮教授、著名风湿病专家姜林娣教授和苏励教授、著名的放射学专家杨世坝教授和吴春根主任、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、眼科专家邹俊主任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,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。在此第二版书稿正式付梓之际,再次衷心感谢各位编者的热情支持与严谨求实的学术作风,使本书能够顺利再版。由于我们水平有限,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

2014年10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	12
第一节 患病率与发病率	12
第二节 年龄与性别	12
第三节 强直性脊柱炎与 HLA-B27 的关系	13
第四节 我国强直性脊柱炎的流行病学特点	14
第三章 强直性脊柱炎的发病机制	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	75
第五章 强直性脊柱炎的实验室检查	96
第一节 人类白细胞抗原的测定	96

第二节 关节液检查	98
第三节 其他检查方式	104
第六章 强直性脊柱炎的影像学特点	112
第一节 放射学检查	112
第二节 强直性脊柱炎的超声显像	129
第三节 骨密度检查	135
第七章 强直性脊柱炎的诊断与鉴别诊断	143
第一节 强直性脊柱炎的诊断	143
第二节 强直性脊柱炎的鉴别诊断	149
第八章 强直性脊柱炎的治疗	172
第一节 概述	172
第二节 一般治疗	172
第三节 药物治疗	174
第四节 手术治疗	204
第五节 介入治疗	215
第九章 强直性脊柱炎的中医认识	246
第一节 病因病机	246
第二节 治疗	248
第三节 中西医结合治疗	263
第十章 强直性脊柱炎的康复治疗	266
第一节 诊断标准与康复评定	266
第二节 康复治疗	273
第三节 疗效评估	284
第十一章 强直性脊柱炎的精神调节	287
第一节 临床表现	287
第二节 心理状况的评估	288

第三节 治疗	289
第十二章 强直性脊柱炎与生育	294
第一节 生育对强直性脊柱炎的影响	294
第二节 强直性脊柱炎对生育的影响	294
第三节 强直性脊柱炎对性生活的影响	298
第四节 强直性脊柱炎怀孕的注意事项	299
第十三章 强直性脊柱炎的护理	301
附录	305
一、强直性脊柱炎修订的《纽约标准》(1984)	305
二、ASAS 关于中轴型血清阴性脊柱关节病(SpA)的分类标准(2009)	305
三、强直性脊柱炎诊断及治疗指南(2010)	306
四、ASAS/EULAR 新修订的强直性脊柱炎管理推荐(2010)	311
五、英利昔单抗治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的参考意见(2012)	312
六、依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议(2013)	317
七、肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识(2013)	321
八、强直性脊柱炎的活动指标和评估系统	326
九、ASAS 20、ASAS 40、ASAS5/6 标准	328
十、常用英文缩写	329
十一、关于《强直性脊柱炎(第一版)》的说明	331
参考文献	232

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 Connors 的个案报道,他最早描述了特异的尸体骨标本为骶骨与髌骨,下位 15 个脊椎骨与肋骨融成一块。此后一个世纪,许多医师,如 Bechterew、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 3 人的名字命名此病为 Bechterew 病、Marie-Strumpell 病等。随着 X 线技术的发明,1936 年, Walter Kellgren 报道了强直性脊柱炎骶髋关节病变的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,英国和美国的两位学者分别发现了人类白细胞(HLA-B27)与本病的发生高度相关。1982 年,《希氏内科学》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“强直性脊炎”这一国际上的统一命名。

中医学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—公元前 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”。偻是指脊柱弯曲,大偻是指病情沉重、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不断进步,尤其是近二三十年来,随着医学领域各项现代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等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,则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称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。

很多年来血清阴性脊柱关节病常与类风湿关节炎相混淆。现血清阴性脊柱关节病它们在临床表现与病因学上均有不同。在已经知道作为一个疾病组,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、常可检出人类白细胞抗原 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的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,呈头向渐进性发展,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级伴有任何一个临床症状可肯定诊断为强直性脊柱炎。

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,男女发病比例为 3:1,典型发病年龄在青少年期至 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产生的抗体。

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 阳性者就是强直性脊柱炎。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。根据国外一项针对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。该研究从另一角度分析了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。

磁共振成像(MRI)不仅能发现早期的骨质破坏,还能发现骨髓水肿等活动性关节炎症的证据。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,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扫描,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,注意与其他疾病进行鉴别诊断。对于早期X线阴性的中轴型脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA),其MRI检查显示骶髂关节炎被认为是AS极早期的病理阶段。Brandt等进行的一项有关慢性背痛尚未出现X线影像学改变和已经出现X线影像学改变的SpA患者的研究显示MRI发现骶髂关节改变的敏感度分别为88%和87.5%,发现脊柱炎症的敏感度分别为41%和50%。

随着MRI在早期诊断中的重要价值受到越来越多关注,强直性脊柱炎评估(assessment in AS, ASAS)于2009年提出一项新的中轴型SpA的分类标准:起病年龄<45岁或腰背痛>3个月且符合以下其中一种标准:①影像学提示骶髂关节炎且伴1项或以上SpA临床特征;②HLA-B27阳性伴2项或以上SpA临床特征。SpA临床特征:①炎性背痛;②关节炎;③肌腱端炎(足跟);④眼葡萄膜炎;⑤指趾炎;⑥银屑病;⑦克罗恩病,溃疡性结肠炎;⑧对非类固醇消炎药(NSAIDs)反应良好;⑨SpA家族史;⑩HLA-B27阳性;⑪C反应蛋白(CRP)升高。其中骶髂关节炎的影像学表现包括:①MRI检查提示骶髂关节活动性炎性改变,有明确的骨髓水肿或骨炎;②X线检查提示双侧2~4级或单侧3~4级骶髂关节炎。可见新的诊断标准纳入骶髂关节MRI改变提高了对AS诊断的敏感性。

(3) 超声诊断技术的应用有助于早期诊断,尤其是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。ASAS于2009年和2011年分别公布中轴型SpA和外周型SpA分类标准,附着点炎是其中重要的提示性体征。D'Agostino等对118例有SpA提示性症状或体征的未分化关节炎患者(年龄为40岁基线时病程为2年)进行2年随访,基线时所有患者均经能量多普勒(PDUS)检查7个外周附着点,结果发现基线时出现至少一个血管化肌腱末端,对于2年内确诊SpA的敏感性为76%,特异性为81%,认为PDUS可能是确认SpA诊断的颇有价值的一线诊断工具。

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来说都是一种挑战。十几年来锻炼和非类固醇消炎药(NSAIDs)一直是控制其症状的主要方法,缺乏改善病情的疗法。2000年,抗肿瘤坏死因子生物制剂开始用于强直性脊柱炎的临床研究并取得明显疗效,使目前对强直性脊柱炎的治疗发生了革命性的变化。

目前用于临床治疗的靶向抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的生物制剂有3种,依那西普(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夫利昔单抗和依那西普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NSAIDs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类风湿性关节炎(RA)的治疗。虽然在类风湿性关节炎中,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。

比利时的研究40例SpA(脊柱关节病,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,但关于其长期裨益和风险人们尚知之甚少。

抗TNF等生物制剂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,有助于对结核分枝杆菌形成包裹,故抗TNF治疗可出现结核感染。在使用抗TNF制剂时需对结核进行严格的筛选及随访。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,有心力衰竭病史的患者应禁止使用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)抗体阳性,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拮抗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所带来的经济效益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。

2011年,ASAS国际工作组和欧洲抗风湿联盟再次更新了强直性脊柱炎管理推荐。

(一) 强直性脊柱炎管理的基本原则

强直性脊柱炎是一种潜在的严重疾病,临床表现多样,通常需要在风湿科医生的协调下进行多学科治疗;强直性脊柱炎的主要治疗目标是通过控制症状和炎症,最大限度地提高患者长期的健康相关的生活质量、预防结构损伤的进展、保存/恢复患者的机体功能和社会功能;强直性脊柱炎治疗的目的是使患者得到最佳的治疗和护理,具体方案应该由风湿科医生和患者共同讨论决定;强直性脊柱炎的最佳管理方案应是非药物治疗和药物治疗相结合。

(二) 强直性脊柱炎的具体治疗建议

(1) 一般治疗:应依据以下内容对 AS 进行个性化治疗:疾病目前的表现(中轴、外周、肌腱端、关节外症状和体征);目前的症状、临床表现和预后指标的水平;一般的临床状况(年龄、性别、同时存在的其他疾病、伴随治疗、心理社会因素)。

(2) 疾病监控:对 AS 患者的疾病监控应包括:病史(如问卷调查)、临床参数、实验室检查和影像学检查;所有检测内容都应根据临床表现以及强直性脊柱炎评估 ASAS 核心参数;检测的频率根据患者的病程、疾病严重度和治疗情况来确定。

(3) 非药物治疗:患者教育和定期锻炼是 AS 非药物治疗的基础;在家锻炼可取得较好的效果;最好进行专家指导下的个人和集体物理治疗(地面或水中治疗),其效果优于在家锻炼;患者协会和自助小组可对患者有所帮助。

(4) 关节外表现和共患疾病:常见的关节外表现(如银屑病、葡萄膜炎和慢性炎性肠病)应与相关领域的专家共同治疗;风湿科医生应了解强直性脊柱炎患者的心血管风险和骨质疏松风险均会增加。

(5) 非类固醇消炎药(NSAIDs)治疗:推荐将 NSAIDs(包括昔布类)作为有疼痛和僵直的 AS 患者的一线治疗药物;病情持续活动和有症状的患者可连续使用 NSAIDs;在为患者开处方 NSAIDs 时应考虑其心血管、胃肠道和肾脏风险。

(6) 镇痛药物:经前述推荐疗法治疗失败、有禁忌证和(或)不耐受的患者,可考虑使用镇痛药物(如对乙酰氨基酚和阿片类药物)治疗残余疼痛。

(7) 皮质激素治疗:可考虑在肌肉骨骼炎症部位进行局部皮质激素注射;目前的证据不支持对中轴疾病患者使用激素。

(8) 改善病情抗风湿药物(DMARDs):目前没有证据显示以 DMARDs(如柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤)治疗中轴疾病是否有效;外周关节炎患者可以考虑使用柳氮磺吡啶。

(9) 抗 TNF 治疗:对经 ASAS 推荐的传统方案后仍处于高活动状态的患者应使用抗 TNF 治疗;目前没有证据支持中轴疾病患者在使用抗 TNF 治疗前必须先使用 DMARDs 或必须与 DMARDs 联用;目前没有证据显示各种 TNF 抑制剂对中轴和关节/肌腱端病变的疗效存在差异;但如果患者存在炎症性肠病则应考虑不同 TNF 抑制剂对胃肠道疾病的疗效差异;对第 1 种 TNF 抑制剂反应欠佳的患者(尤其是对第 1 种 TNF 抑制剂反应丧失者),换用第 2 种 TNF 抑制剂可能会取得满意疗效;没有证据支持使用 TNF 抑制剂之外的其他生物制剂治疗 AS。

(10) 外科手术:对于有难治性疼痛和残疾,并且影像学检查显示有髋关节结构破坏的患者,无论年龄大小均可考虑施行全髋关节置换术;有严重致残性畸形的患者可考虑施行脊柱截骨矫形术;对于有急性椎骨骨折的 AS 患者应咨询是否需要施行脊柱手术。

(11) 病程变化:如果患者的病程发生明显改变,应考虑炎症以外的病因(如脊柱骨折等),并对患者进行恰当的评估(包括影像学检测)。

关于 NSAIDs,现有研究发现 NSAIDs 对于改善 AS 中轴症状效果要优于外周关节,尤其是改善肌腱端炎的症状。此外,持续使用 NSAIDs 治疗显示出抑制新骨形成方面的优越性。

2011 年,ASAS 最新发布了关于 TNF 拮抗剂治疗中轴型 SpA 的更新建议。根据新的建议,将 TNF 拮抗剂的适用范围由符合纽约修订版分类标准的 AS 患者,扩大至符合 ASAS 中轴型 SpA 分类标准的患者,将 AS 的治疗提前至 SpA 阶段。ASAS 还建议 2 种 NSAIDs 充分治疗 4 周无效的患者可尽早开始 TNF 拮抗剂的治疗,这样可防止在使用 NSAIDs 无效的情况下继续治疗带来的心血管、胃肠道及肾毒性方面的风险。对于有外周关节表现的患者,应适当地使用 1 次局部激素注射,且正规试用 1 种改善

病情抗 DMARDs 治疗, 优先选择柳氮磺吡啶治疗。对于 TNF 拮抗剂疗效评估时间应在至少治疗足量 12 周之后, Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数 (BASDAI) 改善 $\geq 50\%$ 或 ≥ 2 (0~10), 认为治疗有效。普遍认为中轴型 SpA 为 AS 的早期阶段且两者的疾病负荷相似, TNF 拮抗剂对 SpA 疗效相似甚至优于 AS。因此, 应参照 ASAS 新的治疗建议早期足量应用 TNF 拮抗剂。

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应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-聚合酶联反应 (RT-PCR) 对 10 例强直性脊柱炎、5 例银屑病关节炎 (PsA)、10 例类风湿关节炎 (RA)、5 例骨关节炎 (OA) 患者滑膜组织测定 BMP-2、BMP-4、结缔组织生长因子 (CTGF)、TGF- β 以及 BMP 受体 2 (BMPR2) 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类风湿关节炎患者。BMP-2、TGF- β 及 BMPR2 的 mRNA 在骨化为特征的疾病组高于侵蚀为特征的疾病组, 这些发现提示证明 TGF- β 家族成员以及 BMPR2、CTGF 对肌腱端的骨化及骨赘形成具有重要作用。

新骨形成的机制方面, DKK-1 是 Wnt 信号通路上与抑制骨形成相关的蛋白, 在关节重塑中发挥重要作用, 有可能影响 AS 炎症部位的骨质破坏或成骨形成, 与韧带骨赘形成相关。在正常状态下皮质骨形成和吸收处于平衡状态, 而在炎症性关节炎时骨形成和吸收的平衡被打破, TNF 介导的 DKK-1 表达增加, Wnt 信号通路受抑制, 骨吸收增强。后期 DKK-1 表达抑制, 激活 Wnt 信号通路, 骨形成增加, 导致新骨形成, 最终导致中轴骨的融合。澳大利亚的 Thomas 等报道在 AS 动物模型 (PGISp 小鼠) 的脊柱和膝关节中发现 DKK-1 和 SOST 的基因表达水平均明显下调。第 24 周时与对照组相比, 在 PGISp 小鼠外周关节中两者的表达水平分别下降至 59% 和 62%, 提示 Wnt 信号通路可能参与了 AS 由炎症诱导骨赘形成的过程。因此, 针对这条通路的靶向治疗可能是 AS 治疗的另一方向。

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生长因子 B_1 (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 表达高于类风湿关节炎组, 差异有统计学意义。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, 这种现象推测可能是由于早期强直性脊柱炎较为强烈的免疫反应, 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-1J 基因表达进行测定。发现在出现肌腱端骨硬化鼠有 Vanin-1J 表达异常增高。Vanin-1J 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 (spondyloarthritis, 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 呈递的自身多肽有关, 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