

类风湿关节炎的诊断与治疗

类风湿关节炎病人血管炎的临床表现和诊治进展

陶 怡 陈瑞林

1 类风湿关节炎(RA)和类风湿血管炎(RV)

RA 是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病,关节炎主要影响外周关节,通常呈对称性,呈交替缓解和复发的临床进程。

RA 病人致死和致残的原因大部分是由于疾病的关节外并发症。对于 RA 病人,RV 是一个严重的并发症,临床上的发病率 1%~5% 不等,但是尸检研究显示高达 25% 的比例^[1]。RV 可早期发生,但更常见于血清学阳性、病程超过 10 年或更久的 RA 病人。RV 病人任何大小的血管均可受累(从神经滋养血管或营养血管到主动脉,有时是静脉和小静脉),临床表现变化多端,从由于指/趾的动脉内膜炎引起的孤立性指甲血管炎(NFV),到坏死性动脉炎致内脏器官和外周神经受累的系统性风湿性血管炎(SRV)。NFV 通常认为是良性的,只需密切观察,不需特殊治疗。然而,SRV 却与高病残率和高死亡率相关联^[3],5 年的死亡率高达 30%~50%^[4],必须早期积极采用免疫抑制治疗。

RV 有多种临床表现,有时难以诊断。下面对 RV 的临床表现及诊治进展进行综述。

2 RV 的临床表现

2.1 心血管系统 临床上心脏受累发生在 10%~15% 的 RV 病人,可以是此病的首发表现^[2]。多侵犯冠状小动脉,偶累及冠状动脉主干。其病变特征为血管壁和血管周围的炎症细胞浸润、免疫球蛋白在血管壁的沉着;可有血栓形成,但却没有粥样硬化斑块存在,病变严重者致心肌梗死。一般认为临床上类风湿冠状动脉炎并发心绞痛及(或)急性心肌梗死者罕见^[5]。然而,一个 169 例 RA 病人尸检的综述文献揭示,冠状动脉炎伴多种心肌梗死是 10 例病人的直接死因(5.9%)。因此,冠状动脉血管炎并不象预期那么罕见。Morris^[7]指出,RA 患者若表现有类风湿结节、血管炎(皮肤损害、神经病变及巩膜炎)、类风湿因子滴度增高、心肌梗死及进展性症状者,可视为 RA 并发冠状动脉炎的特征性表现。RV 的其他一些心血管致命的并发症还包括主动脉炎、主动脉瘤和急性主动脉瓣关闭不全,内脏动脉瘤破裂伴腹腔积血等。事实上,所有风湿性主动脉炎病例均是发生在升主动脉的主动脉瘤,并伴主动脉瓣闭锁不全^[2]。RA 常累及血管,但以动脉较多,而发生静脉炎和静脉血栓形成者较少报道。张素萍等^[8]报道 1 例 RA 患者合并双侧腘静脉血栓形成。患者无手术、外伤、长期卧床、静脉曲张及服用避孕药等诱发静脉血栓形成的危险因素,推测其血栓形成的可能原因是,免疫球蛋白和补体在血管壁沉积,引起内皮细胞损伤,造成静脉炎。

2.2 神经系统 RA 是比结节性多发性动脉炎、Wegener 肉芽肿病、Churg-Strauss 综合征等引致血管炎性神经病的更常见原因,RV 病人中的 40%~50% 可出现临床的血管炎性神经病。RA 神经系统损害可涉及周围神经、中枢神经、植物神经和肌肉等,而以周围神经病变常见。临床上,RA 并发的周围神经病包括多发性单神经病、混合型感觉运动性周围神经病和远端型感觉性周围神经病,可累及尺神经、桡神经、腓神经和胫神经等,可表现为按受损神经感觉分布区或肢端的手(袜)套状麻木、针刺样痛、蚁行感等症状。查体可见针刺觉减退,深浅感觉减退或丧失,腱反射消失,肌力下降,肌萎缩,足下垂等^[9]。临床上,多发性单神经炎发生于约 40% 的 RV 病人。多发性单神经炎与多神经炎的区别是,多神经炎为对称性远端受累并向近端进展;多发性单神经炎则呈不对称分布,每次累及 1~2 处神经,后期也可发展为对称性,偶可发生手套、袜套样的感觉障碍,需要在病史中进行鉴别。有报道 RV 可致快速发展的双侧侧面神经瘫痪^[10]。

2.3 皮肤 超过 50% 的 RV 病人发生缺血性溃疡,尤其在下肢远端。其他常见的皮肤表现包括紫癜性丘疹、瘀点、指/趾坏疽;较少见的有坏疽性脓皮病、持久隆起性红斑^[11]。血管炎在 RA 皮肤溃疡中的作用存在争议。报道的发病率从 0.6%~38% 不等。但一般认为,踝部皮肤的深溃疡是 RV 的标志,通常直径 > 1 cm,边缘不规则。文献报道^[12]9% 的 RA 病人有腿部溃疡,而 22% 有 Felty's 综合征的病人和 38% 有系统性 RV 的病人有腿部溃疡。而在成人人群中慢性腿部溃疡的发生率估计仅为 1%。这些血管炎性溃疡倾向于持续存在,极为疼痛,并对包括植皮在内的局部治疗抵抗。一个近来的研究显示^[13],在 525 例 RA 病人中,来自 11 例病人的组织病理证实为坏死性脉管炎的 20 份组织标本,在 10 例病人中发现以皮肤坏死性静脉炎为特征的小血管炎,临床特征为明显的紫癜、红色斑丘疹、持久隆起性红斑和出血性水疱;在 4 例伴系统并发症的病人中发现动脉炎,其组织学表现类似皮肤的结节性多动脉炎,临床特征为皮下结节、网状青斑、白色萎缩症和深部溃疡;在同一病人常见不同的皮肤血管炎表现并存和反复发作;虽然皮肤静脉炎(白细胞破裂性血管炎)是最常见的表现,但它并非预示预后良好所必需的表现。

2.4 肾脏 曾认为 RA 较少影响肾脏,近年这一观点有所改变。国内一个近来的研究显示^[14],有 19.44% 的 RA 患者尿液检查异常,说明 RA 有肾脏损害者并不少见。其原因一般认为主要与药物损害有关,但 RA 引起的血管炎及其免疫病理损伤亦参与 RA 的肾损害^[15]。在 RA 的病程早期,由于血管炎所致的肾脏损害罕见。在伴进展型 RA 的病人中,常难以明确肾脏损害的原因,因为同时存在多种可能原因。Bores 等^[16]发现在 RA 病人的肾脏活检标本里的病理表现,包括良性肾硬化(90%)、小管间质性改变(41%)、肾小球改变(11%)和肾脏血管炎(6%),其中在死前临床诊断为肾脏损害的百分比为 52%。15% RV 可能发生坏死性肾小球肾炎。坏死性肾小球肾炎为一种严重的 RA 肾损害,临床表现为高血压、血尿、蛋白尿,少数表现为肾病综合征,肾功能减退较快。RV 作为 RA 的并发症也可导致肾衰竭。

作者单位 510080 广州医学院第二附属医院

Niederstadt 等^[17]报道,在 5 个经肾外器官活检的组织学证明伴 RV 的病人中,4 个有伴非选择性小管-小球性蛋白尿肾病(V 型),与之前的研究报道比较有极高的比例。近来的一个研究中^[18],112 例 RA 伴肾病的病人行肾活检,10 例病人有坏死性肾小球肾炎,其中 9 例有肾功能受损(平均肌酐 726 $\mu\text{mol/L}$),8 例在治疗后肾功能有显著改善。这些数据提示肾受累在 RV 中常见,即使肾功能无受损。由于早期治疗可改善增殖性肾小球肾炎的不良预后,因此即使肌酐正常,也应在 RV 病人中早期检测蛋白尿。

2.5 胃肠道 临床上约 10% 的 RV 病人发生胃肠道的受累。血管炎可引起小肠和结肠的缺血。通常,病人出现肠道局部缺血可能是临床无症状的,或仅表现极少的体征和症状,或被其他原因所掩盖,如老年、操劳过度和免疫抑制病人规则服用止痛剂等,在文献所报道的系列病例不可避免的有高死亡率。可出现致命的肠梗死或穿孔。

2.6 其他 RA 中可有角膜和结膜受累。外周溃疡性角膜炎(PUK)可以是 RA 病人的系统性血管炎的一个表现,可导致快速的角膜角层分离,眼球穿孔和失明。典型的病人诉有非特异的异物感伴疼痛,流泪和视力敏锐度减退。不正确治疗与视觉的转归不良相关,死亡率高达 30%^[19]。有几个报道球后视神经炎在 RA 也是血管炎的一个表现。咯血是小血管炎肺受累的最常见的临床症状,反映潜在的弥漫性肺泡出血。然而,高达 33% 的病人可能有显著的肺泡内出血而没有这个症状。弥漫性肺泡出血的其他症状包括呼吸困难、咳嗽和低热,提示感染性肺炎。这些症状通常持续数天到 1 周,虽然更多亚急性病例伴间歇性咯血的也可发生。所有年龄组均可有弥漫性肺泡出血的发生和在成功治疗后的复发事件。高达 50% 的弥漫性肺泡出血导致严重的呼吸衰竭而需要辅助通气。

3 RV 的诊断策略

在诊断 RV 时详细的病史、体格检查和重点突出的实验室检查非常重要。诊断目标包括确定潜在的免疫病理机制和明确疾病的活动度、范围。后者更重要,应用统一的和可重复的措施来评估器官受累的范围和活动度,才有可能给予阶段适应性治疗和评估疗效。然而很多实验室检查都是非特异性的,目前对 RA 临床怀疑 RV 的病人没有理想的诊断策略。大多数临床医生依赖组织学诊断 RV。

3.1 诊断线索

3.1.1 临床特征 Voskuyl 等^[20]一个近来的研究报道,在一个 RA 病人临床怀疑血管炎的队列中,出现外周神经病或皮疹(紫癜/瘀点)与组织学证实的 RV 呈强相关,其可能性从不伴这些症状的 38% 增高到 82%,与之前的研究一致^[21,22]。在 RA 怀疑血管炎的病人中出现关节外表现(EAM)的高数目和 EAM 评分较高均与组织学证实 RV 的可能性的增高相关。也有研究显示 RV 与男性、关节外表现和 RA 的病情严重相关^[22]。吸烟是 RA 的一个危险因素,吸烟者(特别是那些长期吸烟的)更易于发展有风湿小结、RV 和间质性肺病。这可能是由于吸烟对血管和血管生成的直接作用引起,而 RF 可能介导这些作用^[23,24]。

3.1.2 实验室参数 血管炎缺乏特异性的血清标志物。大多数血管炎,血液研究只显示一些非特异性系统性炎症的证据如 ESR、CRP 的增高和 ANA 的低水平,有时血液研究可完全正常。抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是一个有价值的诊断标记物,但它们在 RA 病程中的临床意义未清楚建立,也不能帮助明确病人是否复发。事实上,pANCA 和 RV 的相关性仍有很多争议。但很多研究发现 pANCA 与 RV 的出现相关^[25]。抗 LF-ANCA

也有报道^[26]与皮肤和/或神经血管炎相关,抗弹性蛋白抗体滴度与严重的血管炎相关,抗 MPO-ANCA 与肺、肾受累相关。多数研究报道 ANCA 在 RA 病程较长者中的出现频率较高。

在血管炎病人中,普遍存在内皮细胞功能的弥漫性改变。相当多的间接证据支持在 RA 的系统性内皮活化。已知伴血管炎并发症的病人存在 CD4(+) CD28(null) T 细胞的扩增,具潜在的致内皮损害功能。近来研究尝试明确循环黏附分子和内皮因素能否提示血管炎复发。内皮细胞和 T 淋巴细胞、巨噬细胞在细胞因子刺激下释放的可溶性黏附分子,它们被认为是对炎症刺激物反应的內皮细胞活化的结果。一系列研究^[27-30]显示血小板修饰蛋白(TM)、纤溶酶- α_2 抗纤溶酶抑制物复合物(PIC)、CRP、ESR、抗核抗体(ANA)、抗葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)抗体、 β -凝球蛋白(β -TG)、血小板因子 4(PF4)、循环 ICAM-1、vWF、循环免疫复合物(CICs)、补体 C3、C4、ICAM-3、VCAM、E-选择素、细胞纤连蛋白(cFN)、IgM-RF、IgG-RF、IgA-RF 的水平改变在 RV 组病人和 RA 不伴血管炎对照组病人间的差异有显著性,但它们对 RV 的诊断及随访的价值存在争议,仍需要进一步的研究。

3.2 特殊检查 除常规检查项目外,有神经肌肉感觉运动障碍症状的患者应行肌电图检查。MRI 对脑血管炎敏感,可排除 CNS 受累^[10]。鉴别血管炎引起的急性肠系膜缺血也可应用 CT 协助诊断。活检的证实是必须的,大多数临床治疗中心均以组织病理学检查的结果作为诊断 RV 的“金标准”。

诊断血管炎的组织学金标准是出现透壁性浸润和血管壁的纤维性坏死。皮肤活检标本中白细胞破裂也作为一个诊断标准。在病人的同一或独立的标本出现的改变可包括:局灶性节段性坏死性血管炎,正常的未受影响的动脉与淋巴细胞性血管炎或伴纤维性坏死的血管炎并存,坏死性血管炎与正在愈合或已愈合的血管炎并存。

当随机获取肌肉活检标本(即所谓的“盲检”)进行检验时,因为组织学异常的局灶性节段性分布,而且通常有特定的器官受累,诊断血管炎的敏感性有限($< 50\%$)^[31]。因此,一个孤立的阴性活检结果不能排除血管炎,只有阳性的活检结果可证实 RV。这种组织检查的诊断价值依赖于 RV 病人活检标本的纤维性坏死的发病率,检查的组织数目,和所设计的获取组织部分。Voskuyl 等^[32]认为采用肌肉活检标本中血管周围出现单核或多核中性粒细胞浸润超过三个细胞层的新标准,对 RV 的诊断比传统标准更敏感而且同样特异。

选择活检部位可在有症状的受累器官或当无症状时任何更容易获得的组织如骨骼肌、外周神经和直肠。必须光学显微镜检查多个苏木素-伊红和弹性蛋白染色部分,另外可选择肌肉活检的免疫组织化学研究(检测酶或免疫复合物)和神经活检的超微结构的研究(检测轴突的变性)协助诊断。“盲检”时,腓肠肌和腓肠神经是传统的选择。另外,腓神经的浅支和腓骨短肌也适合活检,相同简单的程序而有相当满意的结果。血管炎的完整的病理评估应包括活检标本的光镜和直接免疫荧光(DIF)检查。DIF 只能在新鲜的活检标本中进行(因此必须计划在活检的同时进行,不能在随后另外加上去)。皮肤活检的结果应在 24~48 h 内得到。由于血管浸润的动态特性,假阴性的皮肤活检有时是由于操作过程的时间不正确。取样错误也可能导致假阴性结果^[33]。近来一个 RA 腿部溃疡的研究发现^[12],血管炎的诊断严格控制在至少一个组织病理学分析(HPA)活检阳性的病人,见于 55% (11/20) 的病例;DIF 活检证实血管炎的见于 65% (13/20) 的病例;DIF 和 HPA 同时阳性的 40% (8/20);提

示 DIF 的活检对血管炎的高敏感性但特异性低, HPA 的活检, 则是高特异性但敏感性低。临床血管造影诊断的 RV 应活检来验证。活检的系统取样、取材足够或尸检、连续切片、精确的显微镜检查, 对不忽略 RV 的证据是至关重要的。

3.3 鉴别诊断

3.3.1 感染 应首先排除感染。测量前降钙素已作为一种手段用于鉴别风湿病活动和感染。

3.3.2 其他系统性血管炎和弥漫性结缔组织病 多有各自的系统性特征病变和血清学特征, 容易鉴别。但注意 RV 的组织病理学改变常与结节性动脉炎相类似。

3.3.3 肿瘤 淋巴造血系统肿瘤可以有血管炎样表现, 对此应小心警惕, 因为误诊的后果严重。

4 RV 的治疗进展

受累血管的大小和器官的损害决定 RV 的治疗。治疗方案的选择有赖于预后的评估。如前面所提到的孤立性小血管炎, 通常被认为是良性, 只需密切观察, 不需特殊治疗; 系统性血管炎却与高病残率和高死亡率相关联, 必须早期积极免疫抑制治疗。

4.1 传统治疗 大剂量的皮质激素是必需的, 常联合应用免疫抑制药物, 包括硫唑嘌呤(AZA)和环磷酰胺(CTX), 来达到长期的病情控制和减少皮质激素的用量^[1]。一个在血管炎的试验, 最初的 3 个月皮质激素和 CTX 治疗后, 分别给予 AZA 和 CTX 维持治疗, 证实了 CTX 和强的松联合冲击治疗后有 93% 的高缓解率, 18 个月的死亡率仅 6%; 另外证实 AZA 维持治疗与 CTX 疗效相当而毒性更少^[34]。

4.2 血浆分离置换法 在严重的血管炎治疗作用中仍有争议。虽然一个研究提示在血管炎相关性肾衰竭予以血浆置换的好处, 其他研究未能显示血浆分离置换的任何好处^[34]。

4.3 静脉应用免疫球蛋白 在系统性血管炎的好处尚未清楚。一个近来的研究在 ANCA 相关性血管炎伴持续病情活动病人中, 证实静脉应用免疫球蛋白有减少整体疾病活动度的好处, 但效果在 3 个月后退弱^[24]。

4.4 抗 TNF- α 治疗 TNF- α 在 RA 和系统性血管炎如川崎病(黏膜皮肤淋巴结综合征)和 Wegener's 肉芽肿的作用已明确, 但它在并发于 RA 的血管炎的作用仍未清楚。一个研究^[1]发现在予以 lenercept 治疗后, 病人的指甲损害快速消失, 提示阻断 TNF- α 的治疗可能对 RA 中更严重的血管炎和其他关节外表现有效。虽然循环中 TNF- α 对心血管功能的影响未明确, 来自心衰鼠模型的数据支持阻断循环中的 TNF 可能改善心室功能障碍的理论。然而, TNF 阻断剂的临床试验在进展性心衰病人身上显示很少好处或甚至是有有害的。几个试验评估抗 TNF 治疗在严重心衰的效果, Etanercept 试验^[35]: 在心室功能障碍的细胞因子拮抗作用(RECOVER)($n=900$); 随机化 Etanercept 研究细胞因子的拮抗作用的北美评估(RENAISSANCE)($n=900$); 和 Etanercept 全球范围的随机化评估(RENEWAL)($n=1500$), Etanercept 治疗心衰的试验均由于缺乏疗效而中止了。另外, 在抗 TNF- α 治疗 CHF (ATTACH) 试验($n=150$)中, 接受 infliximab 治疗组(10 mg/kg)的心衰病人与安慰剂组比较, 其死亡率有增高, 虽然其增高无统计学意义, 但这些数据仍引起了有症状的心衰病人中应用 infliximab 或 Etanercept 的忧虑。仍未知越来越多用于 RA 治疗的抗 TNF 治疗, 是否对这些病人的心衰的风险有影响^[35]。

4.5 外源性抗氧化剂 如维生素和其他营养剂, 显示是治疗的潜在的药物。有少数的临床试验支持应用抗氧化的维生素作为 RA 的辅助治疗, 观察到予以抗氧化剂治疗的病人有较好的恢复。然而需要更多研究来证实这些结果, 并对增加抗氧化治

疗的安全性和疗效得出明确的结论。

4.6 局部治疗 有研究^[12]显示植皮是治疗 RV 病人腿部溃疡的临床有效、简单的方法, 他们的 18 例病人中 8 例在植皮后溃疡愈合, 11 例在植皮后有疼痛的减轻。还有报道^[36]RA 相关性的顽固性血管炎性腿部溃疡可用局部 FK506 成功治疗。从药理学观点, 这个新方法使系统性免疫抑制治疗相关的严重的副作用减少, 包括长期激素治疗的并发症。然而, 仍需随机对照试验来进一步评估局部 FK506 在 RV 相关性腿部溃疡的治疗效果。

5 参考文献

- den Broeder AA, van den Hoogen FH, van de Putte LB. Isolated digital vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis: good response to tumour necrosis factor alpha blocking treatment. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(5): 538-539
- Lie MD. Vasculitis unlimited in rheumatoid arthritis: an illustrated review. *Cardiovasc Pathol*, 1998, 7(2): 191-204
- Price Forbes AN, Lane SE, Watts RA, et al. Is isolated nailfold vasculitis(NFV) in rheumatoid arthritis(RA) benign? *Rheumatology*, 2002, 41(2): 60-61
- Zwiderman AH, Voskuyl AE, Schelhaas DD, et al. Diagnostic strategies for the histological examination of muscle biopsy specimens for the assessment of vasculitis in rheumatoid arthritis. *Stat Med*, 2000, 19(24): 3433-3447
- 王瑞英, 王晓霞, 王来远. 类风湿关节炎心脏损害 34 例临床分析. *中华风湿病学杂志*, 1998, 2(4): 226-228
- Bely M, Apathy A, Beke Martos E. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hung*, 1992, 40(1-4): 149-186
- Morris P, Imber M, Heinsimer J, et al. Rheumatoid arthritis and coronary arteritis. *Am J Cardiol*, 1986, 57(8): 689-690
- 张素萍, 柴国伟. 类风湿关节炎合并双侧腓静脉血栓形成一例. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(2): 96
- 曾学军, 沈敏, 唐福林. 类风湿关节炎伴发周围神经病五例临床分析. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(1): 50-52
- Stewart OG, Simmons IG, Martin MF, et al. Bilateral facial nerve palsy associated with p-ANCA positive vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85(10): 1266-1267
- Vollertsen RS, Conn DL. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990, 16(2): 445-461
- Öien RF, Hakansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis—a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology*, 2001, 40(7): 816-820
- Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, et al. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*, 2002, 147(5): 905-913
- 谢长好, 范晓云, 李志军. 类风湿关节炎关节外表现 216 例分析. *蚌埠医学院学报*, 2002, 27(6): 488-490
- Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(4): 327-331
- Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis*, 1987, 46(9): 658-663
- Niederstadt C, Happ T, Tatsis I E, et al. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 1999, 38(1): 28-33
- Harper L, Cockwell P, Howie AJ, et al. Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *QJM*, 1997, 90(2): 125-132

- 19 Squirrell DM, Winfield J, Amos RS. Peripheral ulcerative keratitis' corneal melt' and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(12): 1245 - 1248
- 20 Voskuyl AE, Hazes JM, Zwinderman AH, et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(5): 407 - 413
- 21 Ikeda E, Uchigasaki S, Baba S, et al. Multiple rheumatoid papules characteristic of the early stage of rheumatoid vasculitis. *Eur J Dermatol*, 1999, 9(4): 313 - 316
- 22 Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(3): 190 - 192
- 23 Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(8): 722 - 727
- 24 Harrison BJ. Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14(2): 93 - 97
- 25 Vasiliauskiene L, Wiik A, Hoier-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(5): 459 - 466
- 26 Vitte-oq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39(5): 481 - 489
- 27 Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, et al. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 2002, 1(6): 338 - 47
- 28 Yen JH, Moore BE, Nakajima T, et al. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 2001, 193(10): 1159 - 1167
- 29 Caspi D, Elkayam Q, Eisinger M, et al. Clinical significance of low titer anti-nuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long-term course of the disease. *Rheumatol Int*, 2001, 20(2): 43 - 47
- 30 van Gaalen FA, Toes RE, Ditzel HJ, et al. Association of autoantibodies to glucose-6-phosphate isomerase with extraarticular complications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 395 - 399
- 31 Verschuere C, Voskuyl AE, Smeets TJ, et al. Increased cellularity and expression of adhesion molecules in muscle biopsy specimens from patients with rheumatoid arthritis with clinical suspicion of vasculitis, but negative routine histology. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(8): 598 - 606
- 32 Voskuyl AE, van Diunen SG, Zwinderman AH, et al. The diagnostic value of perivascular infiltrates in muscle biopsy specimens for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(2): 114 - 117
- 33 Stone JH, Noursari HC. "Essential" cutaneous vasculitis: what every rheumatologist should know about vasculitis of the skin. *Current Opin Rheumatol*, 2001, 13(1): 23 - 34
- 34 Peter AS, James WL. Rheumatology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(13): 1161 - 1165
- 35 Wolfe F, Michaud K. Heart Failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*, 2004, 116(7): 305 - 311
- 36 Schuppe HC, Richter-Hintz D, Stierle HE, et al. Topical tacrolimus for recalcitrant leg ulcer in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39(1): 105 - 106

(收稿: 2005-03-25)

磁共振在早期类风湿关节炎诊断中的作用

林庆衍 周毅

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一常见的以关节组织慢性炎症性病变为主要表现的自身免疫性疾病。其主要侵犯手足小关节,其主要病理变化为滑膜充血、水肿、关节腔积液、滑膜增生进而形成血管翳,血管翳自滑膜折返处向关节软骨表面延伸侵蚀破坏关节软骨和软骨下骨质,纤维软骨、韧带、肌腱等亦可同时受累,最终导致不可逆性的关节强直、畸形和功能丧失。其病变呈慢性、进行性,关节破坏多发生在起病的前两年内,因此及早的诊断和治疗十分关键。目前公认的1987年美国风湿病学会诊断标准是在已经确诊为RA的病人为样本的基础上发展起来的,以临床表现为主要依据,但由于RA早期的表现常不典型,又缺乏特异性,因此对早期诊断缺乏指导价值。长期以来人们不断探索早期诊断RA的方法,在血清学方面发现几种较特异性的抗体有助于RA的早期诊断。主要包括抗核周因子(antiperinuclear factor, APF)、抗角蛋白抗体(antikeratin antibody, AKA)、抗RA33/36抗体以及抗环瓜氨酸(CCP)抗体等。这些抗体对RA的早期诊断具有显著意义,但由于试剂价格昂贵,实验条件要求较高,因此并未在临床上得到广泛应用。最近几年随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的产生与发展,其在RA早期诊断中的应用已经取得很大的进展,现就MRI在RA早期诊断中的应用综述如下。

1 MRI应用基础

RA的早期病理表现主要为滑膜渗出、增生、血管翳形成以及关节腔积液。正常情况下MRI不能分辨出滑膜组织,一旦关节腔内出现滑膜影,常常提示有滑膜增生或者血管翳形成^[1]。增生的滑膜组织水成分增加,多表现为细条状T₁等或稍低信号,T₂等或不均匀稍高信号。按照疾病进展,血管翳可分为炎性、纤维性和混合性等类型。一般认为,纤维性血管翳提示病情处于静止期,炎性和混合性血管翳则表示疾病处于活动期。在MRI上,炎性血管翳表现为关节边缘的软组织信号影,T₁加权相呈稍低信号,在T₂加权相上呈高信号影,注入造影剂后T₁加权相显著强化;纤维性血管翳在T₁、T₂均表现为低信号,注入造影剂后T₁加权相无明显增强,混合性血管翳则介于两者之间。有研究^[2]认为MRI发现炎性血管翳的敏感性为100%,特异性为75%。关节腔积液在MRI上主要表现为均匀的长T₁长T₂信号^[3],注入造影剂后无增强效应。正常关节软骨在组织学和MRI上均呈层状结构,在抑脂图像上,关节软骨呈现3层,表面呈高信号,代表表面滑动层;中间层呈低信号,代表移行区;深层呈高信号相当于放射层、钙化带和软骨下骨。RA者由于血管翳的侵蚀导致软骨及软骨下骨基质中的胶原降解、软骨内矿物质丢失,从而发生形态学改变。表现为表面毛糙,局部出现囊状缺损,最后显著变薄甚至全层缺失。在MRI上主要表现为软骨内低信号影、软骨表面不光滑甚至出现缺失。基于以上研究结论,MRI可以直接清晰地显示关节内各种正常结构及其病理改变,对各种软组织分辨率高,可通过不同的成像方法与参数帮助区分鉴别,具有其他影像技术无法比拟的优越性。

作者单位: 510632 广州市,暨南大学附属第一医院风湿内科