

类风湿关节炎诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

编者按 中华医学会风湿病学分会《风湿病学诊断和治疗指南》(以下简称指南),第 2 版将与广大读者见面了。在出版之前在本刊逐篇地先行发表是希望能让广大风湿病的读者率先了解,以利《指南》能起到促进中国风湿病发展的作用。《指南》第 2 版是在第 1 版的基础上,根据中国风湿病学发展的特点和需要,结合我们自己近些年的资料和国际风湿病学发展的特点,经风湿病学分会全体常务委员 3 次集体讨论和修改最终定稿的,这是集体的作品。尽管大家尽力收集国内外的资料,试图有针对性、客观地反映中国风湿病学诊断及治疗的特点,但难免有疏漏或不足的地方,因此《指南》仅仅起到一个规范广大医务人员对风湿病诊断及治疗的作用。我们都知道,中国风湿病学起步较晚,但发展迅速,特别是近几年,越来越多的医院成立了风湿病学科,越来越多的医务工作者对风湿病产生了极大的兴趣。2007 年风湿病学会对全国风湿病学从业情况的调查显示,近 60% 的风湿病学医师的年龄 < 40 岁。另外中国医学界尚未实行专科医师培训的准入制,因此我们发现有以下问题:①在实际工作中对疾病的诊断和治疗太过随意,五花八门。尽管对风湿病患者的诊断不能完全拘泥于国际上的诊断分类标准,治疗也不能完全按书本,但毕竟应该有大的原则。②有些年轻医师常抱怨对风湿病患者采取的国内外常用的治疗方法,如大剂量糖皮质激素冲击治疗,长期使用免疫抑制剂,遭到非从事风湿病学科主任的批评。我们在《指南》中将国际上最常用的相关疾病诊断分类标准介绍给大家,使大家在诊断疾病中有标准可依,提高我们对疾病的正确诊断率。《指南》同时依据大量的临床资料规范治疗方法,目的是使临床治疗中少走弯路。风湿病学无论是在国内还是国际都是发展异常迅速的学科。进入 21 世纪针对自身免疫病发病机制的免疫学研究取得了巨大的进步,阻断很多疾病发展机制中的重要环节,可以明显缓解病情的进展。因此,通过生物学基因工程生产的生物制剂的靶向性治疗应运而生,在治疗风湿病中起到革命性作用。如:针对肿瘤坏死因子(TNF)- α 的拮抗剂,针对白细胞介素(IL)-1,6 的单克隆抗体,针对 B 细胞的 CD20 单抗等。这些生物制剂多已在国内使用,而且还将有许多的产品在风湿病的治疗中越来越多地被使用,因此也非常有必要进行规范。在本《指南》中,对各种治疗方法,特别是生物制剂的使用做了较详细的介绍。另外,近几年国际上对一些治疗的诊断分类标准进行了修订,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等。为了让更多的风湿病学医师了解,本版《指南》都做了较详细的介绍,以飨读者。

1 概述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病。本病以女性多发,男女患病比例约 1:3。RA 可发生于任何年龄,以 30~50 岁为发病的高峰。我国大陆地区的 RA 患病率约为 0.2%~0.4%。本病表现为以双手和腕关节等小关节受累为主的对称性、持续性多关节炎。病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并出现关节的软骨和骨破坏,最终可导致关节畸形和功能丧失。此外,患者尚可有发热及疲乏等全身表现。血清中可出现类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体等多种自身抗体。

2 临床表现

2.1 症状和体征

RA 的主要临床表现为对称性、持续性关节肿胀和疼痛,常伴有晨僵。受累关节以近端指间关节,掌指关节,腕、肘和足趾关节最为多见;同时,颈椎、颞颌关节、胸锁和肩锁关节也可受累。中、晚期的患者可出现手指的“天鹅颈”及“钮扣花”样畸形,关节强直和掌指关节半脱位,表现掌指关节向尺侧偏斜。除关节症状外,还可出现皮下结节,称为类风湿结节;心、肺和神经系统等受累。

2.2 实验室检查

RA 患者可有轻至中度贫血,红细胞沉降率(ESR)增快、C 反应蛋白(CRP)和血清 IgG、IgM、IgA 升高,多数患者血清中可出现 RF、抗 CCP 抗体、抗修饰型瓜氨酸化波形蛋白(MCV)抗体、抗 P68 抗体、抗瓜氨酸化纤维蛋白原(ACF)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)或抗核周因子(APF)等多种自身抗体。这些实验室检查对 RA 的诊断和预后评估有重要意义。

2.3 影像学检查

2.3.1 X 线检查:双手、腕关节以及其他受累关节的 X 线片对本病的诊断有重要意义。早期 X 线表现为关节周围软组织肿胀及关节附近骨质疏松;随病情进展可出现关节面破坏、关节间隙狭窄、关节融合或脱位。根据关节破坏程度可将 X 线改变分为 4 期(表 1)。

2.3.2 磁共振成像(MRI):MRI 在显示关节病变方面优于 X 线,近年已越来越多地应用到 RA 的诊断中。MRI 可以显示关节炎性反应初期出现的滑膜增厚、骨髓水肿和轻度关节面侵蚀,有益于 RA 的早期诊断。

2.3.3 超声检查:高频超声能清晰显示关节腔、关节滑膜、滑囊、关节腔积液、关节软骨厚度及形态等,彩色多普勒血流显像(CDFI)和彩色多普勒能量图(CDE)能直观地检测关节组织内血流的分布,反映滑膜增生的情况,并具有很高的敏感性。超声检查还可以动态判断关节积液量的多少和距体表的距

表 1 RA X 线分期

I 期 (早期)	1 ^a X 线检查无骨质破坏性改变 2 可见骨质疏松
II 期 (中期)	1 ^a X 线显示骨质疏松,可有轻度的软骨破坏,伴或不伴有轻度的软骨下骨质破坏 2 ^a 可有有关节活动受限,但无关节畸形 3 关节邻近肌肉萎缩 4 有关节外软组织病变,如结节或腱鞘炎
III 期(严重期)	1 ^a X 线显示有骨质疏松伴软骨或骨质破坏 2 ^a 关节畸形,如半脱位,尺侧偏斜或过伸,无纤维性或骨性强直 3 广泛的肌萎缩 4 有关节外软组织病变,如结节或腱鞘炎
IV 期(终末期)	1 ^a 纤维性或骨性强直 2 III 期标准内各条

注:^a各期标准的必备条件(引自 JAMA, 1949, 140: 659-662.)

离,用以指导关节穿刺及治疗。

3 诊断要点

3.1 诊断标准

RA 的诊断主要依靠临床表现、实验室检查及影像学检查。典型病例按 1987 年美国风湿病学会(ACR)的分类标准(表 2)诊断并不困难,但对于不典型及早期 RA 易出现误诊或漏诊。对这些患者,除 RF 和抗 CCP 抗体等检查外,还可考虑 MRI 及超声检查,以利于早期诊断。对可疑 RA 的患者要定期复查和随访。

2009 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出了新的 RA 分类标准和评分系统,即:至少 1 个关节肿痛,并有滑膜炎的证据(临床或超声或 MRI);同时排除了其他疾病引起的关节炎,并有典型的常规放射学 RA 骨破坏的改变,可诊断为 RA。另外,该标准对关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 个部分进行评分,总得分 6 分以上也可诊断 RA(表 3)。

3.2 病情的判断

判断 RA 活动性的指标包括疲劳的程度、晨僵持续的时间、关节疼痛和肿胀的数目和程度以及炎性指标(如 ESR、

CRP)等。临床上可采用 DAS28 等标准判断病情活动程度。此外,RA 患者就诊时应对其预后的因素进行分析,这些因素包括病程、躯体功能障碍(如 HAQ 评分)、关节外表现、血清中自身抗体和 HLA-DR1/DR4 是否阳性,以及早期出现 X 线提示的骨破坏等。

3.3 缓解标准

判断 RA 的缓解标准有多种。表 4 列出了 ACR 提出的 RA 临床缓解的标准,但有活动性血管炎、心包炎、胸膜炎、肌炎和近期因 RA 所致的体质量下降或发热,则不能认为临床缓解。

3.4 鉴别诊断

在 RA 的诊断中,应注意与骨关节炎、痛风性关节炎、血清阴性脊柱关节病(uSpA)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)及硬皮病等其他结缔组织病所致的关节炎鉴别。

3.4.1 骨关节炎:该病在中老年人多发,主要累及膝、髋等负重关节。活动时关节痛加重,可有有关节肿胀和积液。部分患者的远端指间关节出现特征性赫伯登(Heberden)结节,而在近端指关节可出现布夏尔(Bouchard)结节。骨关节炎患者很少出现对称性近端指间关节、腕关节受累,无类风湿结节,晨僵时间短或无晨僵。此外,骨关节炎患者的 ESR 多为轻度增快,而 RF 阴性。X 线显示关节边缘增生或骨赘形成,晚期可由于软骨破坏出现关节间隙狭窄。

3.4.2 痛风性关节炎:该病多见于中年男性,常表现为关节炎反复急性发作。好发部位为第一跖趾关节或跗关节,也可侵犯膝、踝、肘、腕及手关节。本病患者血清自身抗体阴性,而尿酸水平大多增高。慢性重症者可在关节周围和耳廓等部位出现痛风石。

3.4.3 银屑病关节炎:该病以手指或足趾远端关节受累更为常见,发病前或病程中出现银屑病的皮肤或指甲病变,可有有关节畸形,但对称性指间关节炎较少,RF 阴性。

3.4.4 强直性脊柱炎(AS):本病以青年男性多发,主要侵犯骶髂关节及脊柱,部分患者可出现以膝、踝、髋关节为主的非对称性下肢大关节肿痛。该病常伴有肌腱端炎,HLA-B27 阳性而 RF 阴性。骶髂关节炎及脊柱的 X 线改变对诊断有重要意义。

3.4.5 其他疾病所致的关节炎:SS 及 SLE 等其他风湿病均可有关节受累。但是这些疾病多有相应的临床表现和特征性自身抗体,一般无骨侵蚀。不典型的 RA 还需要与感染性关节

表 2 1987 年美国风湿病学会的 RA 分类标准

条件	定义
1 晨僵	关节及其周围僵硬感至少持续 1 h
2 ≥3 个以上关节区的关节炎	医生观察到下列 14 个关节区(两侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节)中至少 3 个有软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起)
3 手关节炎	腕、掌指或近端指间关节区中,至少有一个关节区肿胀
4 对称性关节炎	左右两侧关节同时受累(两侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时,不一定绝对对称)
5 类风湿结节	医生观察到在骨突部位、伸肌表面或关节周围有皮下结节
6 RF 阳性	任何检测方法证明血清中 RF 含量升高(该方法在健康人群中的阳性率<5%)
7 影像学改变	在手和腕的后前位相上有典型的 RA 影像学改变:必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

注:以上 7 条满足 4 条或 4 条以上并排除其他关节炎可诊断 RA,条件 1-4 必须持续至少 6 周(引自 Arthritis Rheum, 1988, 31: 315-324)

表 3 ACR/EULAR 2009 年 RA 分类标准和评分系统

关节受累情况		得分(0~5 分)
受累关节情况	受累关节数	
中大关节	1	0
	2~10	1
小关节	1~3 个	2
	4~10	3
至少 1 个为小关节	>10 个	5
血清学		得分(0~3 分)
RF 或抗 CCP 抗体均阴性		0
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项低滴度阳性		2
RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项高滴度(>正常上限 3 倍)阳性		3
滑膜炎持续时间		得分(0~1 分)
<6 周		0
>6 周		1
急性时相反应物		得分(0~1 分)
CRP 或 ESR 均正常		0
CRP 或 ESR 增高		1

炎、反应性关节炎和风湿热等鉴别。

4 治疗

RA 治疗的目的在于控制病情,改善关节功能和预后。应强调早期治疗、联合用药和个体化治疗的原则。治疗方法包括一般治疗、药物治疗和外科手术和其他治疗等。

4.1 一般治疗

强调患者教育及整体和规范治疗的理念。适当的休息、理

表 4 RA 临床缓解标准

符合以下 6 项中 5 项或 5 项以上并至少连续 2 个月者考虑为临床缓解
1 晨僵时间低于 15 min
2 无疲劳感
3 无关节疼痛
4 无关节压痛或活动时无关节痛
5 无关节或腱鞘肿胀
6 ESR(魏氏法)女性<30 mm/h,男性<20 mm/h

注:引自 *Arthritis Rheum.*, 1981, 24: 1308-1315

疗、体疗、外用药、正确的关节活动和肌肉锻炼等对于缓解症状、改善关节功能具有重要作用。

4.2 药物治疗

4.2.1 非甾体抗炎药(NSAIDs)

这类药物主要通过抑制环氧化酶(COX)活性,减少前列腺素合成而具有抗炎、止痛、退热及减轻关节肿胀的作用,是临床最常用的 RA 治疗药物(表 5)。NSAIDs 对缓解患者的关节肿痛,改善全身症状有重要作用。其主要不良反应包括胃肠道症状、肝和肾功能损害以及可能增加的心血管不良事件。根据现有的循证医学证据和专家共识,NSAIDs 使用中应注意以下几点:①注重 NSAIDs 的种类、剂量和剂型的个体化;②尽可能用最低有效量、短疗程;③一般先选用一种 NSAID,应用数日至 1 周无明显疗效时应加到足量,如仍然无效则再换用另一种制剂,避免同时服用 2 种或 2 种以上 NSAIDs;④对有消化性溃疡病史者,宜用选择性 COX-2 抑制剂或其他 NSAID 加质子泵抑制剂;⑤老年人可选用半衰期短或较小剂量的 NSAID;⑥心血管高危人群应谨慎选用 NSAID,如需用

表 5 治疗 RA 的主要 NSAIDs

分类	半衰期(h)	最大剂量(mg/d)	每次剂量(mg)	服药次数(次/d)	
丙酸类	布洛芬(ibuprofen)	2400	400~800	3	
	洛索洛芬(loxoprofen)	180	60	3	
	精氨洛芬(ibuprofen arginine)	1.2	0.2	3	
	酮洛芬(ketoprofen)	200	50	3	
	萘普生(naproxen)	1500	250~500	2	
苯乙酸类	双氯芬酸(diclofenac)	150	25~50	3	
	吲哚乙酸类(indometacin)	150	25~50	3	
	舒林酸(sulindac)	400	200	2	
	阿西美辛(acemetacin)	180	30~60	3	
吡喃羧酸类	依托度酸(etodolac)	1200	200~400	3	
非酸性类	萘丁美酮(nabumetone)	2000	1000	1	
	昔康类	吡罗昔康(piroxicam)	20	20	1
	氯诺昔康(lornoxicam)	16	8	2	
	美洛昔康(meloxicam)	15	7.5~15	1	
磺酰苯胺类	尼美舒利(nimesulide)	400	100~200	2	
昔布类	塞来昔布(celecoxib)	400	100~200	2	
	依托考昔(etoricoxib)	120	120	1	

用,建议选用对乙酰氨基酚或萘普生;⑦肾功能不全者应慎用 NSAIDs;⑧注意血常规和肝肾功能的定期监测。

NSAIDs 的外用制剂(如双氯芬酸二乙胺乳胶剂、辣椒碱膏、酮洛芬凝胶、吡罗昔康贴剂等)以及植物药膏剂等对缓解关节肿痛有一定作用,不良反应较少,应提倡在临床上使用。

4.2.2 改善病情抗风湿药(DMARDs)

该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢,大约需 1~6 个月,故又称慢作用抗风湿药(SAARDs)。这些药物不具备明显的止痛和抗炎作用,但可延缓或控制病情的进展。常用于治疗 RA 的 DMARDs 见表 6。

4.2.2.1 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX):口服、肌肉注射、关节腔内或静脉注射均有效,每周给药 1 次。必要时可与其他 DMARDs 联用。常用剂量为 7.5~20 mg/周。常见的不良反应有恶心、口腔炎、腹泻、脱发、皮疹及肝损害,少数出现骨髓抑制,偶见肺间质病变。是否引起流产、畸胎和影响生育能力尚无定论。服药期间应适当补充叶酸,定期查血常规和肝功能。

4.2.2.2 柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyriding, SASP):可单用于病程较短及轻症 RA, 或与其他 DMARDs 联合治疗病程较长和重度及重症患者。一般服用 4~8 周后起效。从小剂量逐渐加量有助于减少不良反应。可每次口服 250~500 mg 开始,每日 3 次,之后渐增至 750 mg,每日 3 次。如疗效不明显可增至每日 3 g。主要不良反应有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、转氨酶增高,偶有白细胞、血小板减少,对磺胺过敏者慎用。服药期间应定期查血常规和肝功能、肾功能。

4.2.2.3 来氟米特(leflunomide, LEF):剂量为 10~20 mg/d,口服。主要用于病程较长、病情重及有预后不良因素的患者。主要不良反应有腹泻、瘙痒、高血压、肝酶增高、皮疹、脱发和白细胞下降等。因有致畸作用,故孕妇禁服。服药期间应定期查血常规和肝功能。

4.2.2.4 抗疟药(antimalarials):包括羟氯喹和氯喹两种。可单用于病程较短、病情较轻的患者。对于重症或有预后不良

因素者应与其他 DMARDs 合用。该类药起效缓慢,服用后 2~3 个月见效。用法为羟氯喹 200 mg,每天 2 次。氯喹 250 mg,每天 1 次。前者的不良反应较少,但用药前和治疗期间应每年检查 1 次眼底,以监测该药可能导致的视网膜损害。氯喹的价格便宜,但眼损害和心脏相关的不良反应(如传导阻滞)较羟氯喹常见,应予注意。

4.2.2.5 青霉胺(D-penicillamine, D-pen):250~500 mg/d,口服。一般用于病情较轻的患者,或与其他 DMARDs 联合应用于重症 RA。不良反应有恶心、厌食、皮疹、口腔溃疡、嗅觉减退和肝肾损害等。治疗期间应定期查血、尿常规和肝和肾功能。

4.2.2.6 金诺芬(auranofin):为口服金制剂,初始剂量为 3 mg/d,2 周后增至 6 mg/d 维持治疗。可用于不同病情程度的 RA,对于重症患者应与其他 DMARDs 联合使用。常见的不良反应有腹泻、瘙痒、口腔炎、肝和肾损伤、白细胞减少,偶见外周神经炎和脑病。应定期查血、尿常规及肝功能。

4.2.2.7 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA):常用剂量为 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,一般 100~150 mg/d。主要用于病情较重的 RA 患者。不良反应有恶心、呕吐、脱发、皮疹、肝损害、骨髓抑制,可能对生殖系统有一定损伤,偶有致畸。服药期间应定期查血常规和肝功能。

4.2.2.8 环孢素 A(cyclosporin A, CysA):与其他免疫抑制剂相比, Cys A 的主要优点为很少有骨髓抑制,可用于病情较重或病程长及有预后不良因素的 RA 患者。常用剂量 1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹。主要不良反应有高血压、肝肾毒性、胃肠道反应、牙龈增生及多毛等。不良反应的严重程度、持续时间与剂量和血药浓度有关。服药期间应查血常规、血肌酐和血压等。

4.2.2.9 环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC):较少用于 RA。对于重症患者,在多种药物治疗难以缓解时可酌情试用。主要的不良反应有胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、肝损害、出血性膀胱炎、性腺抑制等。

临床上对于 RA 患者应强调早期应用 DMARDs。病情较

表 6 治疗 RA 的主要 DMARDs

药物	起效时间(月)	常用剂量(mg)	给药途径	毒性反应
甲氨蝶呤	1~2	7.5~20 mg/周	口服、肌肉注射、 静脉注射	胃肠道症状、口腔炎、皮疹、脱发,骨髓抑制、肝脏毒性,偶有肺间质病变
柳氮磺吡啶	1~2	500~1000 mg,每日 3 次	口服	皮疹、胃肠道反应,偶有骨髓抑制。对磺胺过敏者不宜服
来氟米特	1~2	10~20 mg,每日 1 次	口服	腹泻、瘙痒、转氨酶升高,脱发、皮疹
氯喹	2~4	250 mg,每日 1 次	口服	头晕、头痛、皮疹、视网膜毒性、偶有心肌损害,禁用于窦房结功能不全、传导阻滞者
羟氯喹	2~4	200 mg,每日 2 次	口服	偶有皮疹、腹泻,视网膜毒性
金诺芬	4~6	3 mg,每日 2 次	口服	口腔炎、皮疹、腹泻、骨髓抑制、偶有蛋白尿
硫唑嘌呤	2~3	50~150 mg	口服	胃肠道症状、肝功能异常、骨髓抑制
青霉胺	3~6	250~750 mg	口服	皮疹、口腔炎、味觉障碍、蛋白尿
环孢素 A	2~4	1~3mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	口服	胃肠道反应、高血压、肾功能损害、牙龈增生及多毛等
环磷酰胺*	1~2	1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	口服	
		400 mg/2~4 周	静脉注射	恶心、呕吐、骨髓抑制、肝功损害、脱发、性腺抑制等

注:* 见正文 4.2.2.9 注解

重、有多关节受累、伴有关节外表现或早期出现关节破坏等预后不良因素者应考虑 2 种或 2 种以上 DMARDs 的联合应用。主要联合用药方法包括 MTX、LEF、HCQ 及 SASP 中任意 2 种或 3 种联合,亦可考虑环孢素 A、青霉胺等与上述药物联合使用。但应根据患者的病情及个体情况选择不同的联合用药方法。

4.2.3 生物制剂

可治疗 RA 的生物制剂主要包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂、白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 拮抗剂、抗 CD20 单抗以及 T 细胞共刺激信号抑制剂等。

4.2.3.1 TNF- α 拮抗剂: 该类制剂主要包括依那西普(etanercept)、英夫利西单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)。与传统 DMARDs 相比, TNF- α 拮抗剂的主要特点是起效快、抑制骨破坏的作用明显、患者总体耐受性好。依那西普的推荐剂量和用法是 25 mg/次,皮下注射,每周 2 次或 50 mg/次,每周 1 次。英夫利西单抗治疗 RA 的推荐剂量为 3 mg·kg⁻¹·次⁻¹,第 0、2、6 周各 1 次,之后每 4~8 周 1 次。阿达木单抗治疗 RA 的剂量是 40 mg/次,皮下注射,每 2 周 1 次。这类制剂可有注射部位反应或输液反应,可能有增加感染和肿瘤的风险,偶有药物诱导的狼疮样综合征以及脱髓鞘病变等。用药前应进行结核筛查,除外活动性感染和肿瘤。

4.2.3.2 IL-6 拮抗剂(tocilizumab): 主要用于中重度 RA,对 TNF- α 拮抗剂反应欠佳的患者可能有效。推荐的用法是 4~10 mg/kg,静脉输注,每 4 周给药 1 次。常见的不良反应是感染、胃肠道症状、皮疹和头痛等。

4.2.3.3 IL-1 拮抗剂:阿那白滞素(anakinra)是目前唯一被批准用于治疗 RA 的 IL-1 拮抗剂。推荐剂量为 100 mg/d,皮下注射。其主要不良反应是与剂量相关的注射部位反应及可能增加感染概率等。

4.2.3.4 抗 CD20 单抗:利妥昔单抗(rituximab)的推荐剂量和用法是:第一疗程可先予静脉输注 500~1000 mg,2 周后重复 1 次。根据病情可在 6~12 个月接受第 2 个疗程。每次注射利妥昔单抗之前的半小时内先静脉给予适量甲泼尼龙。利妥昔单抗主要用于 TNF- α 拮抗剂疗效欠佳的活动性 RA。常见的不良反应是输液反应,静脉给予糖皮质激素可将输液反应的发生率和严重度降低。其他不良反应包括高血压、皮疹、瘙痒、发热、恶心、关节痛等,可能增加感染概率。

4.2.3.5 CTLA4-Ig:阿巴西普(abatacept)用于治疗病情较重或 TNF- α 拮抗剂反应欠佳的患者。根据患者体质量不同,推荐剂量分别是:500 mg(<60 kg)、750 mg(60~100 kg)、1000 mg(>100 kg),分别在第 0、2、4 周经静脉给药,每 4 周注射 1 次。主要的不良反应是头痛、恶心,可能增加感染和肿瘤的发生率。

4.2.4 糖皮质激素

糖皮质激素(简称激素)能迅速改善关节肿痛和全身症状。在重症 RA 伴有心、肺或神经系统等受累的患者,可给予短效激素,其剂量依病情严重程度而定。针对关节病变,如需使用,通常为小剂量激素(泼尼松 ≤ 7.5 mg/d)仅适用于少数 RA 患者。激素可用于以下几种情况:①伴有血管炎等关节外表现的重症 RA。②不能耐受 NSAIDs 的 RA 患者作为“桥梁”

治疗。③其他治疗方法效果不佳的 RA 患者。④伴局部激素治疗指征(如关节腔内注射)。激素治疗 RA 的原则是小剂量、短疗程。使用激素必须同时应用 DMARDs。在激素治疗过程中,应补充钙剂和维生素 D。

关节腔注射激素有利于减轻关节炎症,但过频的关节腔穿刺可能增加感染风险,并可发生类固醇晶体性关节炎。

4.2.5 植物药制剂

4.2.5.1 雷公藤:对缓解关节肿痛有效,是否减缓关节破坏尚乏研究。一般给予雷公藤多苷 30~60 mg/d,分 3 次饭后服用。主要不良反应是性腺抑制,导致男性不育和女性闭经。一般不用于生育期患者。其他不良反应包括皮疹、色素沉着、指甲变软、脱发、头痛、纳差、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、骨髓抑制、肝酶升高和血肌酐升高等。

4.2.5.2 白芍总苷:常用剂量为 600 mg,每日 2~3 次。对减轻关节肿痛有效。其不良反应较少,主要有腹痛、腹泻、纳差等。

4.2.5.3 青藤碱:每次 20~60 mg,饭前口服,每日 3 次,可减轻关节肿痛。主要不良反应有皮肤瘙痒、皮疹和白细胞减少等。

4.3 外科治疗

RA 患者经过积极内科正规治疗,病情仍不能控制,为纠正畸形,改善生活质量可考虑手术治疗。但手术并不能根治 RA,术后仍需药物治疗。常用的手术主要有滑膜切除术、人工关节置换术、关节融合术以及软组织修复术。

4.3.1 滑膜切除术:对于经积极正规的内科治疗仍有明显关节肿胀及滑膜增厚,X 线显示关节间隙未消失或无明显狭窄者,为防止关节软骨进一步破坏可考虑滑膜切除术,但术后仍需正规的内科治疗。

4.3.2 人工关节置换术:对于关节畸形明显影响功能,经内科治疗无效,X 线显示关节间隙消失或明显狭窄者,可考虑人工关节置换术。该手术可改善患者的日常生活能力,但术前、术后均应有规范的药物治疗以避免复发。

4.3.3 关节融合术:随着人工关节置换术的成功应用,近年来,关节融合术已很少使用,但对于晚期关节炎患者、关节破坏严重、关节不稳者可行关节融合术。此外,关节融合术还可作为关节置换术失败的挽救手术。

4.3.4 软组织手术:RA 患者除关节畸形外,关节囊和周围的肌肉、肌腱的萎缩也是造成关节畸形的原因。因此,可通过关节囊剥离术、关节囊切开术、肌腱松解或延长术等改善关节功能。腕管综合征可采用腕横韧带切开减压术。肩、髋关节等处的滑囊炎,如经保守治疗无效,需手术切除。腓窝囊肿需手术治疗。类风湿结节较大,有疼痛症状,影响生活时可考虑手术切除。

4.4 其他治疗

除前述的治疗方法外,对于少数经规范用药疗效欠佳,血清中有高滴度自身抗体、免疫球蛋白明显增高者可考虑免疫净化,如血浆置换或免疫吸附等治疗。但临床上应强调严格掌握适应证以及联用 DMARDs 等治疗原则。

此外,自体干细胞移植、T 细胞疫苗以及间充质干细胞治疗对 RA 的缓解可能有效,但仅适用于少数患者,仍需进一步

的临床研究。

5 预后

RA 患者的预后与病程长短、病情程度及治疗有关。对具有多关节受累、关节外表现重、血清中有高滴度自身抗体和

HLA-DR1/DR4 阳性, 以及早期出现骨破坏的患者应给予积极的治疗。大多数 RA 患者经规范内科治疗可以临床缓解。

(收稿日期:2010-03-15)

(本文编辑:臧长海)

·学术动态·

欧洲抗风湿病联盟提出系统性红斑狼疮临床实践和研究观察中病情监测的建议

冯学兵 孙凌云

在临床实践中, 系统性红斑狼疮(SLE)患者的病情评估常依赖于经治医师的经验, 不同的医疗中心和医师间往往差异较大。为在日常工作中更好地对这些患者进行评估, 意大利 Pisa 大学内科学系风湿病组 Mosca 等代表欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定了一套较为详细的推荐意见, 将于近期在 *Ann Rheum Dis* 杂志发表。这项研究遵循了 EULAR 关于发布指南的标准化程序, 即通过分组提名、Delphi 优先性调查、小组讨论、系统的文献回顾, 再经过 2 个 Delphi 回合取得一致意见。

参加成员包括了多名风湿病学家、内科医师、皮肤病学家及 1 名神经病学家和 1 名来自国家研究机构的专家, 各项证据根据牛津循证医学中心的建议进行分级。通过研究, 对患者评估、心血管危险因素、其他合并症的危险因素(骨质疏松、肿瘤)、感染风险(筛查、疫苗接种、监测)、评估频率、实验室检查、皮肤黏膜受累、肾脏监测、神经精神表现和眼科评估这 10 个方面提出了具体的建议, 并且形成了 SLE 患者日常评估和监测时至少需要观察的“核心”指标。评估 SLE 脏器受累的要求见表 1。

表 1 评估 SLE 脏器受累的要求

项目	指标
实验室检查	红细胞沉降率、C 反应蛋白、全血细胞计数、血清肌酐(或肾小球滤过率估计值)、尿液分析、蛋白/肌酐比值[或蛋白尿定量(24 h)]、补体 C3、C4
自身抗体检测	初始: 抗核抗体(ANA)、抗 dsDNA 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗磷脂抗体 既往阴性患者再评估: ①抗磷脂抗体: 妊娠前、手术、移植、雌激素类药物, 或新出现神经系统表现或血管事件; ②抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体: 妊娠前
关节受累	询问是否有关节痛, 检查有无关节炎, 如有则行关节计数
皮肤黏膜受累	根据现有的分类系统区分皮肤黏膜损害(SLE 特异性、SLE 非特异性、SLE 类似或药物相关)
肾脏受累	蛋白/肌酐比值[或蛋白尿定量(24 h)]、尿液镜检、免疫学检测(C3、C4、抗 dsDNA 抗体)、血压
中枢神经系统受累	神经精神症状相关病史(癫痫发作、感觉异常、麻木、无力、头痛、抑郁等)
肺部受累	病史: 胸膜性胸痛、呼吸困难[美国纽约心脏病协会(NYHA)分级]、咳嗽 体检: 肺部爆裂音/啰音、胸腔积液
心脏受累	病史: 胸痛、呼吸困难、NYHA 分级、动脉粥样硬化危险因素 体检: 周围性水肿、动脉血压、心脏及颈动脉杂音、心率
眼部受累	眼科医师或配镜师检查
血管受累	询问雷诺现象、血栓危险因素及间歇性跛行情况
胃肠受累	询问相关症状

这是国际上首次提出标准化的 SLE 临床监测指标, 对提升医疗质量及收集数据进行观察性研究均有较大帮助。当然,

该研究也存在着一些局限性, 如只纳入了部分指标, 提出的建议多数尚缺乏直接证据支持, 还有待于进一步研究加以完善。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.015

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科

(收稿日期:2010-01-05)

(本文编辑:董海原)

本栏目由上海中信国健药业有限公司赞助