

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0014-05

强直性脊柱炎的诊断治疗进展

【作者】 赵丽珂 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 虽然对强直性脊柱炎致病机制仍未完全明了, 临床诊治还有很多困惑, 但近年其治疗的新策略取得了可观的新经验, 2009 年第 73 届美国风湿病学会报道了强直性脊柱炎的最新诊断标准, 本文详细叙述了强直性脊柱炎的治疗方案及原则。

【关键词】 强直性脊柱炎; 诊断标准; 治疗原则

【中图分类号】 R593.23

【文献标识码】 A

强直性脊柱炎 (ankylosingspondylitis, AS) 是一种以累及脊柱和骶髂关节为特征的系统性炎性疾病, 在临床上多数表现为炎性腰背痛、僵硬与活动受限, 部分患者可有外周关节炎、肌腱端病、眼炎及其他关节外表现。随着对 AS 致病因素研究的深入, 虽然对其致病机制仍未完全明了, 临床诊治还有很多困惑, 但是近年其治疗的新策略取得了可观的新经验, 现将目前 AS 诊断及治疗的现状综述如下。

1 诊断

1.1 诊断标准

AS 的诊断主要依据临床诊断及 X 射线表现。骶髂关节炎的 X 射线按病变程度分为 4 级: I 级, 可疑; II 级, 有轻度骶髂关节炎; III 级, 有中度骶髂关节炎; IV 级, 关节强直。目前国内外仍沿用 1966 年纽约标准或 1984 年修订的纽约标准。

1.1.1 1966 年纽约标准 肯定的 AS: X 射线证实的双侧 III ~ IV 级骶髂关节炎伴以下 1 项及以上临床表现: ①腰椎前屈、后伸、侧弯 3 个方向活动受限; ②腰痛病史或现在史; ③胸廓活动度 (第 4 肋间隙水平) 小于 2.5cm 或单侧 III ~ IV 级或双侧 II 级骶髂关节炎伴第①项或② + ③项。可能 AS: 双侧 III ~ IV 级骶髂关节炎而不伴临床表现者。

1.1.2 1984 年修订的纽约标准 诊断条件为: ①下背痛病程至少 3 个月, 疼痛随活动改善, 但休息不减轻; ②腰椎在前后和侧屈方向活动受限; ③胸

廓扩展范围小于同年龄和性别人群的正常值; ④双侧骶髂关节炎 II ~ IV 级, 或单侧骶髂关节炎 III ~ IV 级。如果患者具备④并分别附加① ~ ③条中的任何 1 条, AS 可确诊。

肯定的 AS: 符合放射学标准和 1 项及以上临床标准者。可能的 AS: 符合 3 项临床标准或符合放射学标准而不伴任何临床表现者。由于放射学标准只反映骶髂关节的形态学变化, 当骶髂关节出现放射学改变时, 疾病已非早期。临床上, 一些病程短、病情较轻或不典型的患者不可能完全符合上述 AS 的诊断标准, 对于这类患者应根据临床症状及体征作出判断。也可参考欧洲脊柱关节病 (SpA) 初步诊断标准, 符合者列入此类进行诊断和治疗, 并随访观察。

炎性腰背痛 (IBP) 为 SpA 和 AS 分类标准的重要指标。2009 年第 73 届美国风湿病学会报道最近一套新标准被推荐用于 IBP 定义, 对年龄 < 45 岁、慢性腰背痛 > 3 个月者, 以下提示 IBP: ①有晨僵; ②活动后改善而休息无缓解; ③因腰背痛半夜醒来; ④交替性臀区疼痛。研究显示, 如上述 4 条中存在 2 条, 诊断 IBP 特异性为 81.2%, 敏感性为 70.3%, 存在 3 条特异性 > 95%。

国际脊柱关节炎评估工作组 (ASAS) 中轴 SpA 新分类标准为: 腰背痛 3 个月以上、起病年龄 < 45 岁者, 由 X 射线或 MRI 证实的骶髂关节炎加至少 1 条 SpA 表现, 或 HLA-B27 阳性加至少 2 条其他

SpA 表现,其中 SpA 表现包括 IBP、关节炎、肌腱炎(足跟)、眼色素膜炎、指(趾)炎、银屑病皮疹、克罗恩病/溃疡性结肠炎、对非甾体抗炎药(NSAIDs)反应好、SpA 家族史、HLA-B27 阳性和 C-反应蛋白(CRP)水平增高。新标准敏感性为 82.9%,特异性为 84.4%。新标准在临床研究中能可靠分类患者,利于有慢性腰背疼痛的中轴 SpA 患者的诊断。

1.2 鉴别诊断

AS 应与以下疾病相鉴别:类风湿关节炎、椎间盘突出、结核、弥漫性特发性骨肥厚综合征、骺骨致密性骨炎及其他脊柱关节病。

2 治疗方案及原则

AS 尚无根治方法。但是 AS 患者如能得到及时诊断及合理治疗,可以控制症状并改善预后。应通过非药物、药物和手术等综合治疗,缓解疼痛和发僵,控制或减轻炎症,保持良好姿势,防止脊柱或关节变形,必要时矫正畸形关节,以达到改善和提高患者生活质量的目。

2.1 非药物治疗

对患者及其家属进行疾病知识教育。劝导患者要谨慎而不间断地进行身体功能锻炼,以取得和维持脊柱关节的最好位置,增强椎旁肌肉和增加肺活量,其重要性决不亚于药物治疗。站立时应尽量保持挺胸、收腹和双眼平视前方的姿势。坐位也应保持胸部直立。应睡硬板床,多取仰卧位,避免促进屈曲畸形体位。枕头要矮,一旦出现上胸椎或颈椎受累应停用枕头。减少或避免引起持续性疼痛的体力活动。定期测量身高,保持身高记录是防止不易发现的早期脊柱弯曲的一个好措施。对关节或其他软组织疼痛采用必要的物理治疗。

2.2 药物治疗

2.2.1 非甾体抗炎药(NSAIDs) NSAIDs 是传统的治疗 AS 的主要对症药物之一,这类药通过抑制还氧化酶的活性阻止前列腺素的合成,进而产生抗炎的效应,迅速缓解患者的腰背痛及由其他附着点炎引起的疼痛,减轻关节疼痛、肿胀及晨僵,提高生活质量。NSAIDs 类药物在缓解患者临床症状、改

善患者生活质量中起着重要的作用。但该类药物治疗胃肠道(恶心、呕吐、腹痛、腹胀、食欲不佳,严重有消化道溃疡、出血、穿孔等)及其肾毒性(肾灌注量减少,出现水钠潴留、高血钾、血尿、蛋白尿、间质性肾炎,严重者发生肾坏死致肾功能不全)方面的不良反应在临床应用中也应予以重视。目前,更倾向于对选择性 COX-2 抑制药的应用,以减少该类药的胃肠道毒副反应。COX-2 是诱导酶,因此选择性 COX-2 抑制药(如昔布类)不但抗炎镇痛效果好,而且不良反应少^[1]。但 COX-2 抑制药类药物可能会引起心血管、肾以及过敏等不良反应,应用中需给予重视。

常用的 NSAIDs(按化学结构分类)使用方法为:①丙酸衍生物:布洛芬 400~600mg, tid;洛索洛芬 60mg, tid;②苯酰胺衍生物:双氯芬酸通常总剂量为 75~150mg·d⁻¹;③吲哚酰胺类:吲哚美辛 25mg, tid, 饭后即服。夜间痛或晨僵显著者,晚睡前用吲哚美辛栓剂 50mg 或 100mg, 塞入肛门内,可获得明显改善;④吡喃羧酸类:依托度酸 400mg, qd;⑤非酸类:萘丁美酮 1000mg, 每晚 1 次;⑥烯醇酸类:美洛昔康 15mg, qd;⑦磺酰苯胺类:尼美舒利 100~200mg, bid;⑧昔布类:塞来昔布 200mg, bid。

使用 NSAIDs 药物治疗 1 个月后就应检测患者的肝、肾功能和血压,并且每 3~6 个月复查 1 次。必须说明的是:同时使用 2 种或 2 种以上的抗炎药不仅不会增加疗效,反而会增加药物不良反应,甚至带来严重后果。抗炎药物通常需要使用 2 个月左右,待症状完全控制后可减少剂量,以最小有效量巩固一段时间,再考虑停药,过快停药容易引起症状反复。如 1 种药物治疗 2~4 周疗效不明显,应改用其他类别的抗炎药。在用药过程中应始终注意监测药物不良反应并及时调整剂量。NSAIDs 虽能减轻临床症状,但不能改变病程进展,应与改善病情药物(DMARDs)联合应用。

2.2.2 改善病情药物 对于 AS 患者的治疗, NSAIDs 类药以缓解症状为主,二线类药 DMARDs

可缓解和改善病情,应及早使用。该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢,临床症状的改善需要 1~6 个月。

柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SSZ): SSZ 是治疗 AS 的 DMARDs 类药中研究最多的药物。SSZ 能抑制白细胞游动,降低蛋白溶解酶活性,抑制多种细胞因子如白细胞介素 (IL)-6、IL-1 α 、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (TNF) 等。该药可改善 AS 关节疼痛、肿胀和发僵,抗炎作用好,可减缓关节破坏的进程,对外周关节病变疗效好,可降低血清 IgA 水平^[2],并对 AS 并发的前色素膜炎有预防复发和减轻病变的作用,但对 AS 的中轴关节病变的治疗作用及改善疾病预后的作用均缺乏证据。通常推荐用量为每日 2.0g,分 2~3 次口服。剂量增至每日 3.0g 虽可提高疗效,但不良反应也明显增多。本药起效较慢,通常在用药后 4~8 周起效。为了增加患者的耐受性,一般以 0.25g, tid 开始,以后每周递增 0.25g,直到 1.0g, bid。根据病情或患者对治疗的反应调整剂量和疗程,通常维持 1~3 年。为弥补 SSZ 起效较慢及抗炎作用欠强的缺点,通常选用一种起效快的抗炎药与其并用。该类药物的不良反应有恶心、呕吐、厌食、消化不良、腹痛、腹泻、皮疹、无症状性转氨酶升高和可逆性精子减少,偶有白细胞、血小板减少。对磺胺过敏者禁用。在用 SSZ 治疗的同时,应该注意剂量的个体化,其不良反应是随其剂量的增加而增加的。服药期间应定期查血常规和肝功能。

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX): MTX 为叶酸拮抗药,阻断二氢叶酸还原酶活性,使叶酸不能转变为具有生理活性的四氢叶酸而发挥辅酶作用,从而阻断 DNA 合成,抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素等细胞因子的表达,发挥抗炎作用^[3]。

活动性 AS 患者经 SSZ 和 NSAIDs 治疗无效时,可采用 MTX。但经对比观察发现,本药仅对外周关节炎、腰背痛、发僵和虹膜炎以及红细胞沉降率 (ESR) 和 CRP 水平有改善作用,而对中轴关节的放射性病变尚无改善证据。MTX 的治疗,目前

国内外多采用小剂量,即每周 7.5~15mg,疗程半年至 3 年不等。口服和静脉注射疗效相似。普遍认为,小剂量的 MTX 疗效肯定,长期使用耐受性好,不良反应小。该药因叶酸缺乏可产生骨髓抑制及口腔溃疡等不良反应,治疗同时可补充叶酸。其他常见不良反应包括胃肠不适、肝损伤、肺间质炎症和纤维化、血细胞减少、脱发、皮疹等,也可引起流产、畸胎和影响生育能力。故在用药前后应定期复查血常规、肝功能及其他有关项目。所有不良反应在停药后可以消失。老年、肥胖、糖尿病、肝病、肾病、活动性消化性溃疡病人不宜使用。孕妇忌用。

沙利度胺 (thalidomide): 沙利度胺具有免疫调节作用^[4],可以抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 基因表达,也抑制血管形成和黏附因子活性,可使临床症状和 ESR 及 C-反应蛋白均明显改善^[5]。初始剂量为 50mg \cdot d⁻¹,每 10 天递增 50mg,直至 200mg \cdot d⁻¹维持治疗。用量不足则疗效不佳,停药后症状易迅速复发。该药主要的不良反应有嗜睡、口渴、肝肾功损害、血细胞的减少、镜下血尿及外周神经炎。因此对选用此药治疗者应严密观察,在用药初期应每周查血和尿常规,每 2~4 周查肝肾功能。对长期用药者应定期做神经系统检查,以便及时发现可能出现的外周神经炎。沙利度胺对胎儿发育影响,仅用于妊娠及有可能受孕的妇女。

来氟米特 (leflunomide, LEF): 通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成^[6-7],可有效改善 AS 的临床症状,控制病情活动。LEF 与 MTX 作用环节不同,对抑制嘧啶和嘌呤合成有叠加作用,可联合应用,对顽固性 AS 发挥较好的疗效。剂量为 10~20mg \cdot d⁻¹治疗。主要不良反应有腹泻、瘙痒、高血压、肝酶升高、皮疹、脱发和一过性白细胞下降等。服药初期应定期查肝功能和白细胞。因有致畸作用,孕妇禁用。

羟氯喹 (HCQ): 通过抑制 DNA 多聚酶而妨碍 DNA 复制及 RNA 和蛋白合成,影响炎症基因的表达,从而起到抗炎作用;抑制淋巴细胞趋化和吞噬

细胞的吞噬功能;稳定溶酶体膜,减轻组织的损伤^[8]。该药起效慢,服用后3~4个月疗效达高峰,用法 $200 \sim 400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗后临床指标如ESR、CRP均可明显下降。本药有蓄积作用,易沉积于视网膜的色素上皮细胞,引起视网膜变性而致失明,服药3个月至半年应查眼底。另外,为防止心肌损害,用药前后应查心电图,有窦房结功能不全,心律缓慢,传导阻滞等心脏病患者应禁用。其他不良反应有头晕、头痛、皮疹、瘙痒和耳鸣等。

糖皮质激素(corticosteroids, CS):其作用机制为激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,抑制细胞及体液免疫,具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用,能迅速减轻关节疼痛、肿胀。本药适用于关节炎症明显或有关节外症状而又不能被NSAIDs所控制或慢作用药物尚未起效的患者^[9],可使用小剂量糖皮质激素(泼尼松 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)缓解症状,在DMARDs起效前发挥“桥梁”作用。对其他治疗不能控制的下背痛,在CT指导下行皮质类固醇髌髁关节注射,可改善部分患者症状,疗效可持续3个月左右。本病伴发的长期单关节(如膝关节)积液,可行长效皮质类固醇关节腔注射,间隔3~4周重复注射,一般不超过2~3次。激素的不良反应有:感染、高血压、高血糖、高血脂、低钾血症、骨质疏松、无菌性骨坏死、白内障、体重增加、水钠潴留等。糖皮质激素口服治疗不但不能阻止本病的发展,还会因长期治疗带来不良反应,一般不作为常规治疗。在治疗过程中应注意补充钙剂和维生素以防止骨质疏松。

对有重要脏器受累、小剂量激素不能控制的少数病例,可考虑使用大剂量甲泼尼龙(MP, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)冲击治疗^[10],qd,加入5%葡萄糖250mL,缓慢静脉滴注1~2h,连续3d。MP冲击治疗只能解决急性期的症状,疗效不能持续,须与DMARDs配合使用。需强调的是,大剂量MP冲击疗法常见不良反应包括:脸红、失眠、头痛、乏力、血压升高、短暂的血糖升高,严重不良反应包括:感染、上消化道大出血、水钠潴留、诱发高血压危象、

精神症状、心律失常等。在大剂量冲击治疗前、治疗中及治疗后应密切观察有无感染发生,必要时加用抗感染药物。

生物制剂:AS患者血清TNF- α 浓度明显升高,髌髁关节组织中亦存在TNF- α ,因而近来已开始用针对TNF- α 的生物治疗,取得了较为肯定的疗效。抗TNF- α 生物制剂:有3种TNF- α 靶向抑制药,即英夫利昔(infliximab,商品名为remicade或类克)、etanercept(依那西普,商品名Enbrel,已国产化,称益塞普)和阿达木单抗(adalimumab,商品名为Humira)。

其他药物:云克(^{99}Tc 亚甲基二膦酸盐)该药可通过低价锝得失电子而不断清除人体内的自由基,保护超氧化歧化酶的活力,并可抑制白细胞介素-1 β 和TNF- α 等致炎因子的活性及免疫复合物的形成,因而可控制AS的发展。黄建敏等^[11]观察了83例用云克治疗的AS患者,发现在治疗3~5d后,大多数患者的腰痛、外周关节疼痛、髌髁关节活动度、晨僵等均有不同程度的缓解,总有效率为89%,且无明显不良反应。

雷公藤总苷是国内研究较多的一种中成药,具有较强的抗炎、镇痛及免疫抑制作用,对淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞均有影响,还可改善微循环,增强肾上腺皮质功能。该药主要用于类风湿关节炎,近年来国内用以治疗AS也取得疗效。对控制关节疼痛,减轻晨僵有一定效果。用法:首次20mg,tid,病情控制后10mg,每日2~3次维持。不良反应包括胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹泻)、月经紊乱、女性闭经(个别功能性子宫出血)、精子生成受抑制、肝肾损害、白细胞减少,皮疹或色素沉着等。由于该药对生殖细胞的影响,拟生育者应慎用或忌用,如服用时间宜短,剂量宜小。

帕米膦酸盐(pamidronate):是一种二膦酸盐类药物,有抑制骨再吸收作用。可抑制体外培养的巨噬细胞系产生TNF- α , IL-1 β , IL-6等致炎细胞因子,在治疗NSAID治疗效果不佳的AS患者中,有

明显的疗效,但停用后其疗效的维持并不长久。其不良反应主要是静脉注射后轻微的关节痛及肌痛、发热等。

帕夫林是白芍总苷胶囊,能通过抗炎、调节免疫功能治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,也可用于 AS。常用剂量 600mg,每日 2~3 次。帕夫林口服给药毒副作用小,主要不良反应有大便次数增多、轻度腹泻、纳差等。

2.3 外科治疗

AS 的外科治疗适用于难治性疼痛、功能丧失及影像学有证据表明关节结构遭到破坏者。部分患者出现髋关节间隙狭窄、关节强直及畸形,是该病致残的主要原因。为改善患者关节功能和生活质量,即行人工全髋关节置换术,而不应依据年龄来决定采取手术。

脊柱的外科手术在 AS 中有许多适应证^[12],包括脊柱后凸、没有代偿及失去水平的视野和节段性不稳定,以及一些少见的神经系统的并发症如椎管狭窄、脊髓病和罕见的马尾综合征。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,可以在平衡和水平视野方面得到极好的功能恢复。融合术可以考虑在那些由于脊柱假关节所致的脊柱阶段性不稳定的患者中使用。颈椎的外科矫正手术适用于有特殊适应证的 AS 患者。

2.4 小结

对 AS 的早期诊断、早期药物治疗是缓解症状和控制疾病进程的关键,同时也可大大降低患者致残的发生率,减少患者的痛苦,提高患者的生活质量。在临床使用药物治疗时,可根据患者的个体情况采用多种药物治疗方案交替使用,应注意药物间

的相互作用和长期用药的不良反应,充分发挥药物的相互作用。随着对其发病机制的研究,其治疗方案也在不断改进,新的治疗药物将不断被发现。

【参考文献】

- [1] Wanders A, van der Heijde P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52: 1756-1765.
- [2] Calin A. Ankylosing spondylitis[J]. Medicine, 2006, 10: 396-400.
- [3] Vesilini G, Iannuccelli C, Marocchi E, et al. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment[J]. Autoimmunity Reviews, 2007, 7: 35-41.
- [4] Steve TK, David SI, Jerome ZB. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product[J]. Drug Discovery Today, 2005, 10: 107-114.
- [5] Breban M, Gombert B, Amor B, et al. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42: 580-581.
- [6] Kaltwasser JP. Leflunomide in psoriatic arthritis[J]. Autoimmunity Reviews. 2007, 6: 511-514.
- [7] Combe B. Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologics in patients with rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73: 587-590.
- [8] Sibillia J. Treatment of systemic lupus erythematosus in 2006[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73: 591-598.
- [9] 周玮, 张育. 强直性脊柱炎治疗现状和进展[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11: 23-25.
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南-风湿病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 26.
- [11] 黄建敏, 潘莉萍, 李冬雪, 等. 99Tc-MDP 治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25: 174-175.
- [12] 郝慧琴, 黄烽. ASAS/EULAR 推荐的强直性脊柱炎治疗方案[J]. 中华风湿病学杂志. 2006, 10: 763-765.

欢迎订阅《临床药物治疗杂志》