本版责编：张亮
美编：林丽
电话：010-58302828-6844
E-mail：ysbchenhui@163.com
医师报 2017年6月8日

类风湿关节炎：关口前移 早期识别是关键

类风湿关节炎（RA）是一种原因未明、以慢性关节炎症大致骨与软骨的破坏、功能降低及死亡率增加为特征的系统性自身免疫疾病。RA造成的关节结构损伤具有不可逆性。

据统计，我国约有500万RA患者，其中半数以上患者的症状都没有得到很好的控制。RA的误诊、误治现象在我国仍比较普遍，致使大量RA患者的病情迁延不愈，最终出现关节畸形，甚至残疾。因此，RA早期诊断并及时治疗至关重要。

重视类风湿关节炎的“临床前期”

近年来“临床前期”类风湿关节炎（pre-RA）越来越受到关注，早诊断、早治疗病阻止病情进展已成为RA治疗策略的重中之重。“pre-RA也因此受到关注。

“临床前期”概念的提出

北京大学人民医院风湿免疫科苏茵教授介绍，2012年欧洲抗风湿病联盟RA风险因素研究小组将RA的发生和发展分为六个阶段，包括RA相关遗传风险因素阶段（A）、RA相关环境因素阶段（B）、RA相关系统性自身免疫阶段（C）、无临床关节炎症状阶段（D）、未分化关节炎阶段（E）及分类诊断RA，研究小组推荐将A~D阶段统称RA的临床前期（pre-RA）。针对pre-RA的干预可能会更为有效。

苏茵教授表示，提出pre-RA概念的意义在于，提供了在一定时间识别RA危险因素的框架。在临床实践中，提示风湿病科医生应高度关注具有RA高风险的人群。

推荐“pre-RA”一词主要用于回顾性分析，因为若将具有特定遗传风险因素或环境风险因素的个体都贴上pre-RA的标签，将会导致某些可能不会发展为RA的人群被归类为pre-RA。

评估“临床前期”RA的遗传风险

苏教授介绍，研究显示不同人群RA的患病率不一，具有RA家族史的人群患有RA的风险可增加3~9倍。血清类风湿因子（RF）阳性的RA患者遗传给下一代的概率约为50%，其一级亲属患病风险可增加3倍。

目前，已经鉴定出多种RA易感基因。特别是HLA-DRB1基因的不同等位基因与RA发病风险密切相关。超过100个非HLA的RA易感基因位点分别解释了欧洲人和亚洲人的遗传率分别为5.5%和4.7%。提示遗传相关风险因素在RA发病中非常重要。

苏茵教授指出，在临床中要注意询问患者风湿病的家族史，特别是RA的家族史。

在临床前期识别高风险人群

苏教授表示，多种环境因素、生活和行为方式与RA发病密切相关。其中，吸烟是RA发病最强相关的危险因素。此外，与RA发病相关的危险因素还包括受教育水平较低、高出生体重及肥胖等。

目前，在尚未明确RA发病的复杂关系中，已证明携带HLA-SE等位基因的吸烟者发展成为抗瓜氨酸化肽抗体阳性关节炎的风险增加了21倍。值得注意的是，具有上述风险因素的许多个体并不发展为RA及其他自身免疫病。因此，遗传和环境危险因素是RA患病的一个重要过程，但并非必须过程。

Pre-RA与自身免疫反应

RA出现临床症状之前体内可能已经发生了系统的自身免疫反应，可打破局部免疫耐受，从而启动RA系统性免疫反应。

RA相关自身抗体可先于RA发病之前的平均5年出现。然而，抗瓜氨酸化（ACPA）预测疾病的灵敏度比较低（25%~37%），并且在没有RA家族史而ACPA抗体阳性的个体中，其5年内发展为RA的风险仅为5%

此外，急性期反应物、细胞因子及趋化因子在pre-RA期可能已经升高，提示在RA起病的前期，系统性炎症反应已启动。

认识“临床前期”的症状特征

苏教授介绍，家族史、遗传因素及环境因素相结合可以预测RA的发生风险。新发病的炎性骨关节炎患者的关节疼痛是先于关节肿胀出现。据RA患者回忆，诊断RA之前关节疼痛的严重程度。疼痛的部位不定，常见累及手指关节，但这些症状对于RA诊断和预后的价值有待进一步研究。目前，尚无大规模前瞻性临床研究探讨pre-RA复杂的临床特征，采用炎性关节痛这一术语描述是存在争议的，该术语意味着关节痛是由炎症引起的，但是构成炎性关节痛的科学数据缺乏。

“临床前期”影像检查不容忽视

研究显示，出现MRI亚临床炎症征象的患者，其进展为临床关节炎的风险增加。

苏教授指出，出现关节痛但无关节炎的患者中，影像学检查如关节超声和核磁等将有助于发现软组织炎症反应。

苏教授指出，并不能将影像学异常表现等同于临床关节炎。

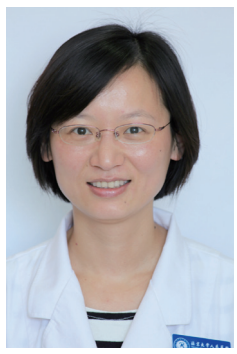
干预的利与弊

对于出现系统性免疫失调及影像学异常的pre-RA，通常建议给予积极的干预。

苏教授表示，最肯定的干预手段是及早改善或降低可控的RA危险因素，如及早戒烟、减轻体重、及时治疗慢性感染等。虽然有关药物干预的首次随机预防临床试验得出了阴性结果，但更多的针对自身抗体阳性关节痛患者的临床试验正在进行中。

认识pre-RA，早期识别和评估RA发病的高风险因素，权衡利与弊，准确地干预pre-RA的进展，对于改善pre-RA的预后意义重大。

苏茵 教授



叶华 教授

早期类风湿关节炎诊断的“中国标准”

早期类风湿关节炎（ERA）分类标准

- ★ 晨僵时间≥30 min
- ★ 多关节炎（14个关节区中至少3个以上部位关节炎）
- ★ 手关节炎（腕、掌指或近端指间关节至少1处关节肿胀）
- ★ 抗CCP抗体阳性
- ★ 类风湿因子（RF）阳性

具备3条及以上者可诊断为早期RA

北京大学人民医院风湿免疫科叶华教授介绍，近年来，RA的治疗取得了很大进展，早期联合应用缓解病情抗风湿药物（DMARD）治疗以及生物制剂的临床应用极大改善了RA患者的预后。2016年欧洲抗风湿联盟（EULAR）更新了早期RA的治疗推荐，建议RA患者一经诊断，立即进行DMARD治疗。

通过联合全国30余家三甲医院的多中心横断面流行病研究，共同对RA患者致残率、缓解率、就医现状、用药及费用构成等方面的调查显示，目前中国及早规范应用DMARD治疗的患者仅占14%，而超过80%患者从未应用或未规范应用过DMARD，这说明我国RA的早期治疗现状不容乐观。

叶华教授介绍，RA的分类诊断多年来一直沿用1987年美国风湿病学会（ACR）修订的RA分类标准，在RA的临床诊断及研究中发挥了重要作用。但是，由于制定该标准时所入选的患者多为病程较长的RA，故将其用于早期RA的分类诊断时往往导致漏诊。

为了更早地识别RA，2010年ACR和EULAR制定了新的RA分类标准。但随后发表的临床研究发现，与1987年ACR分类标准相比，该分类标准有助于诊断早期RA，但其特异性下降。特别是病程<3个月的极早期炎性关节炎中过度诊断的问题更为突出，误诊率达16.1%。多项研究表明，2010年分类标准在早期RA诊断的总体价值无明显增加。此外，该分类标准所采用的评分系统复杂，不便于临床应用。

叶华教授介绍，在1987年ACR诊断标准的基础上，进行了一项前瞻性全国多中心临床研究，提出了仅有5条的早期RA分类标准，并对该标准进行了多中心验证。结果表明，早期RA标准的敏感性高于1987年ACR及2010年ACR/EULAR分类标准，而总体诊断的准确性也更好，在临床上更为实用。这个标准及验证结果分别在《中华风湿病学杂志》和《Clin Exp Rheumatol》发表。

16.indd 1 2017/6/6 21:44:42