

类风湿关节炎

Rheumatoid Arthritis





The Painter's Family

Jacob Jordaens
1593-1678

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

概述

- 对称性、周围性、进行性、侵袭性、多关节慢性自身免疫性疾病。
- 病程：持续、反复发作过程。
- 病理：滑膜炎及血管炎
- 患病率：0.32%~0.36%
- 高发人群：35~50岁，男:女 1:3

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

病因与发病机制

一、感染因子

分枝杆菌、肠道细菌、EB病毒等和RA发病有关

二、遗传倾向

HLA—DR4的人群发生RA的相对危险性较正常人群高3~4倍。
提示DR4分子是本病易感的遗传基础。

三、免疫紊乱

T、B淋巴细胞

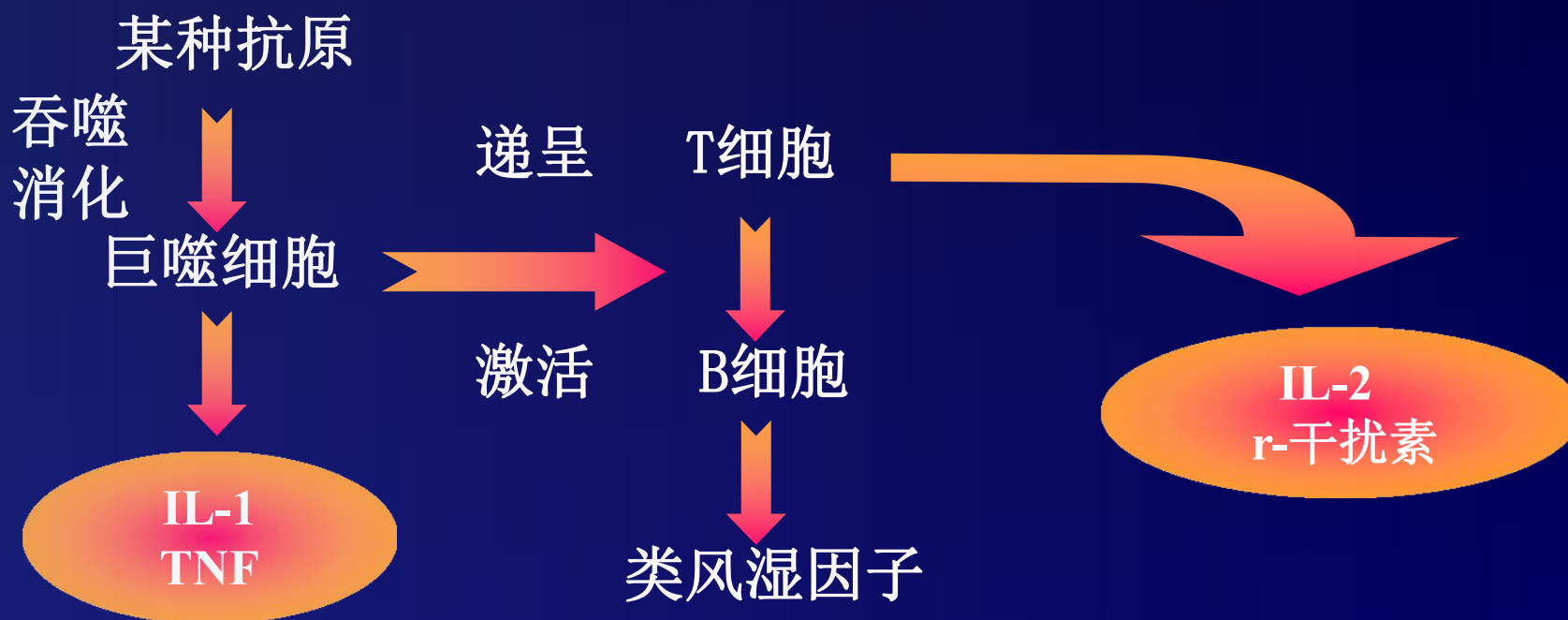
巨噬样滑膜细胞与成纤维样滑膜细胞

细胞因子

RA病因



病因与发病机制



IL-1 促进花生四烯酸代谢、激活胶原酶和破骨细胞

TNF 直接参与炎症过程

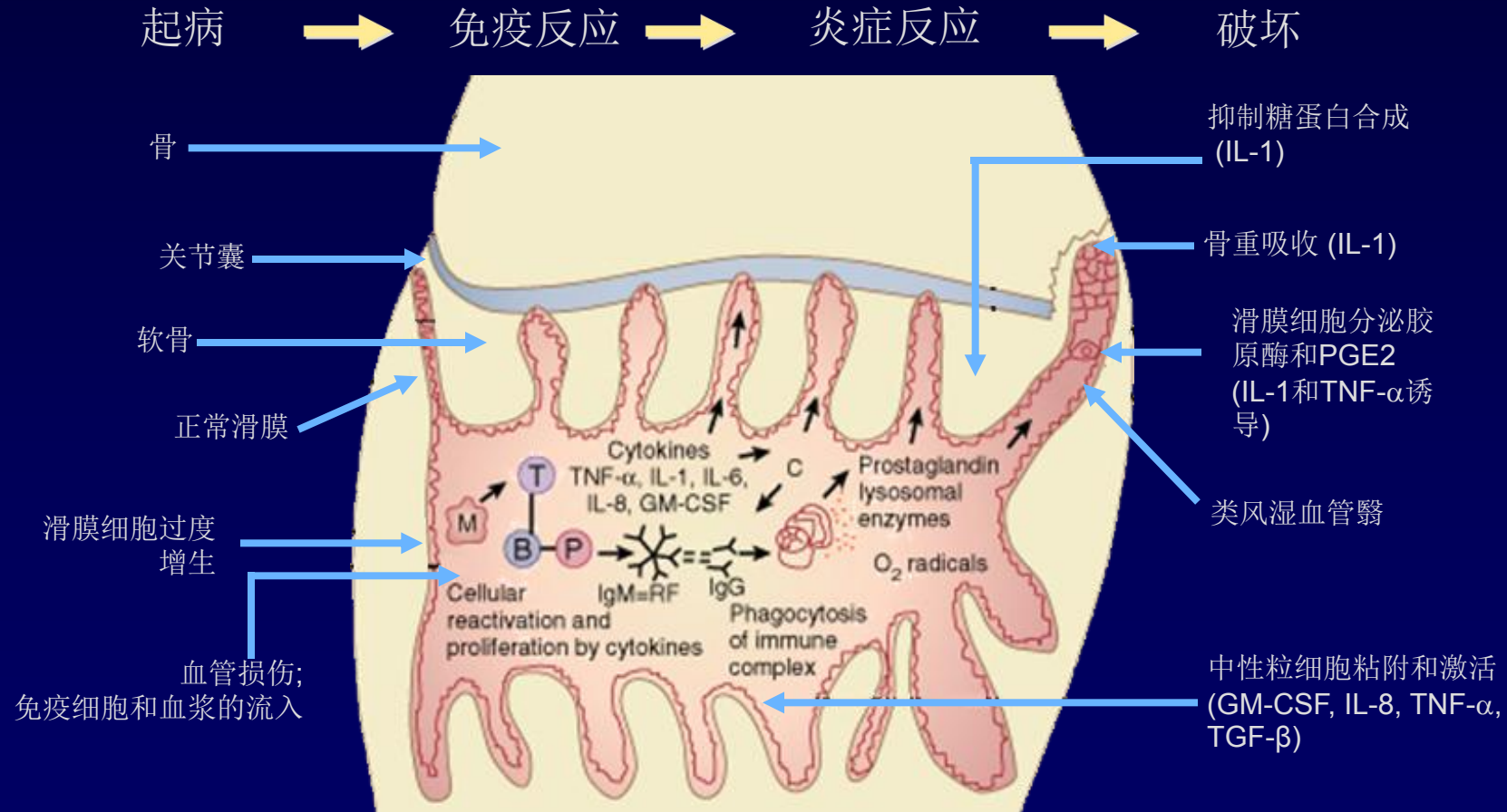
r-干扰素和IL-2 促进巨噬细胞的增殖

IL-2 促进淋巴细胞的增殖

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

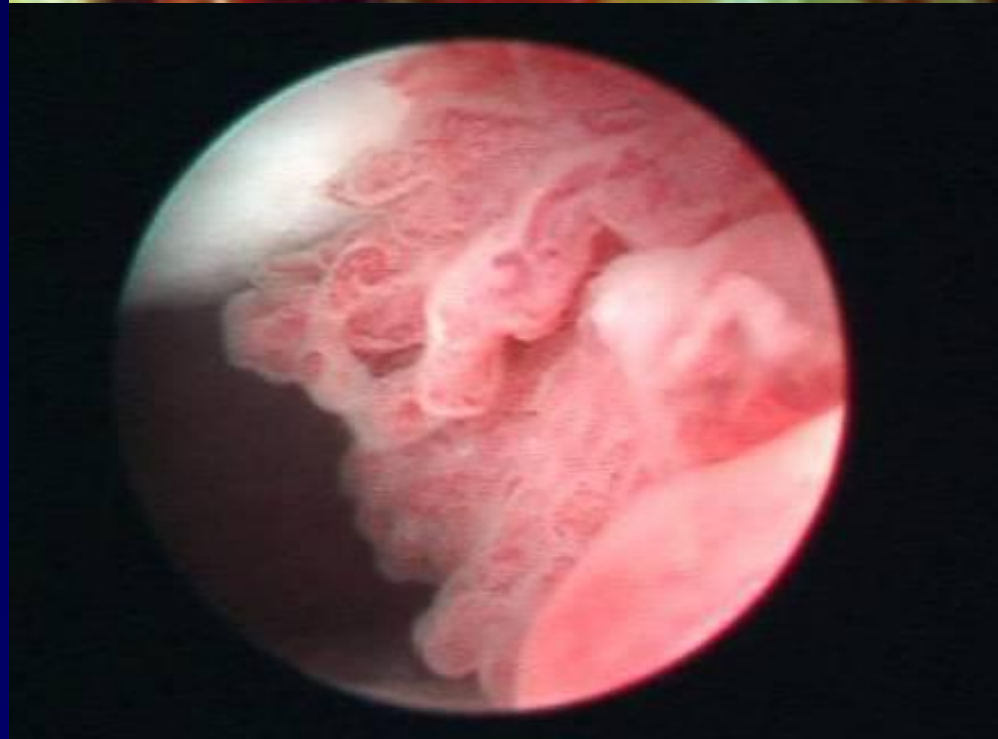
病理改变

RA分子病理模式图

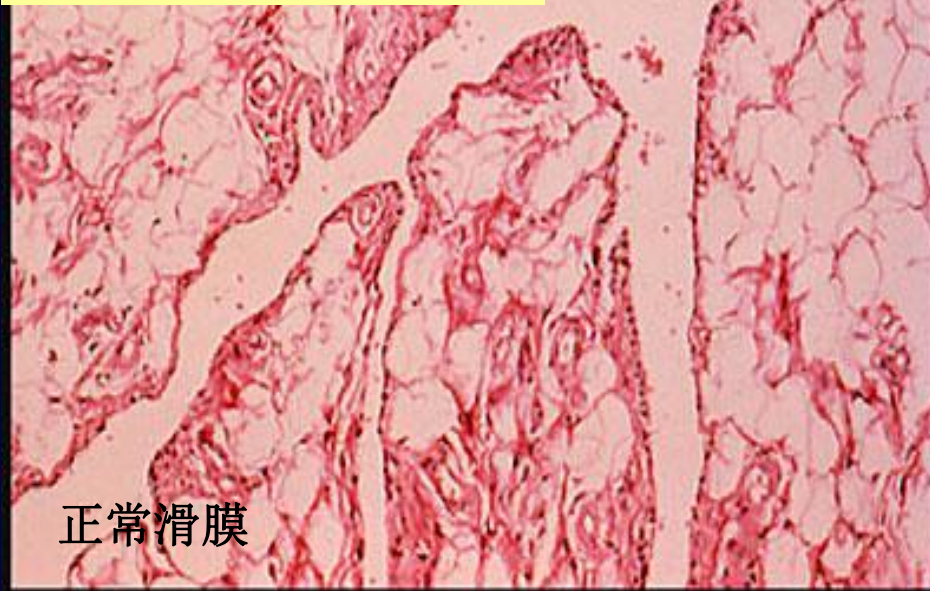


M, macrophage; T, T lymphocyte; B, B lymphocyte; P, plasma cell; IL, interleukin; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; TGF-β, transforming growth factor-beta; C, complement; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; RF, rheumatoid factor; PGE2, prostaglandin E 2.

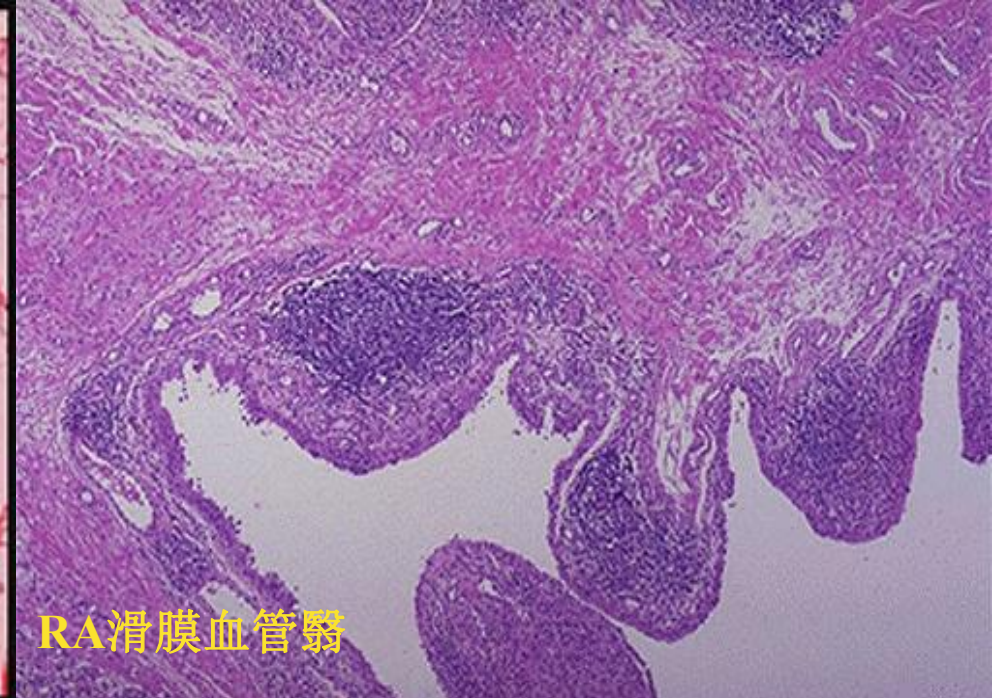
肉眼所见RA增生滑膜



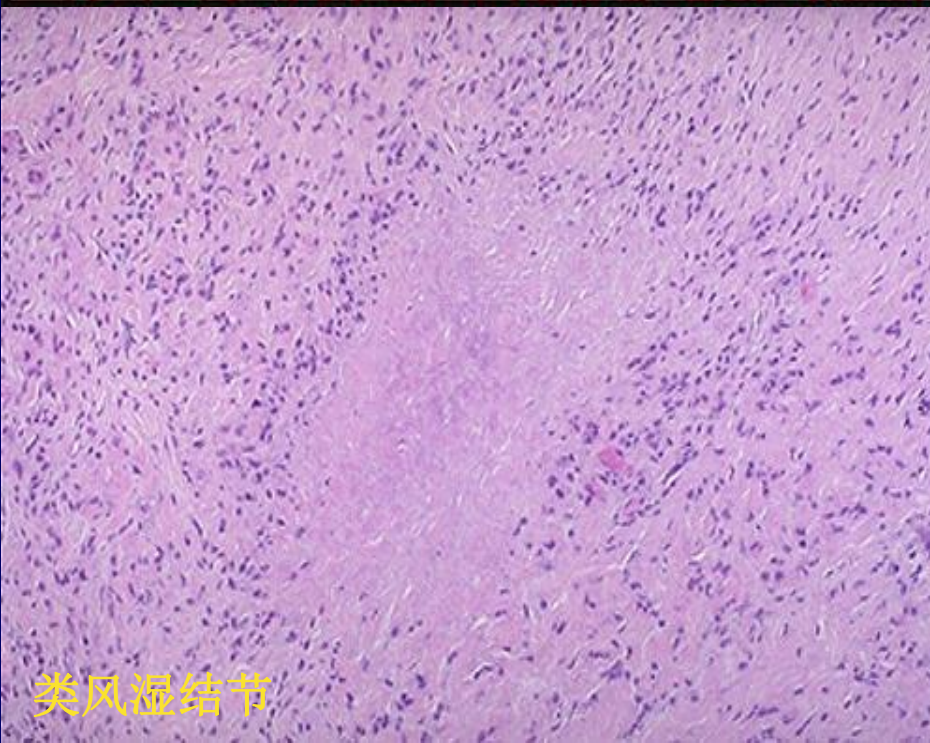
显微镜下滑膜组织



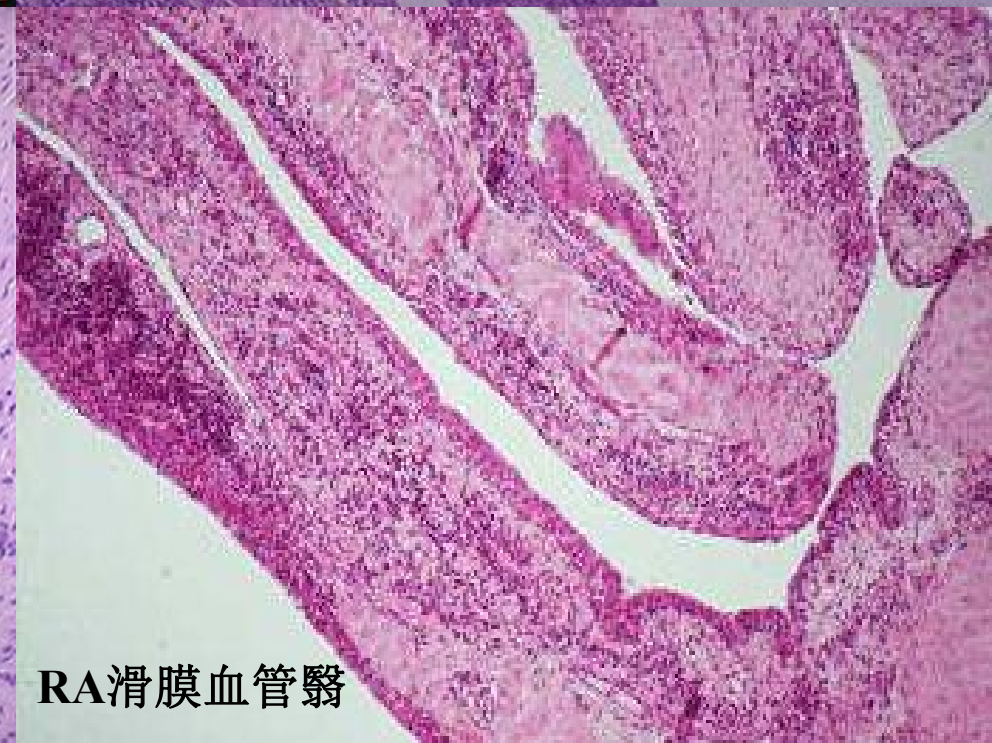
正常滑膜



RA滑膜血管翳



类风湿结节



RA滑膜血管翳

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

临床表现

关节表现

晨僵
痛与压痛
关节肿胀
关节畸形
关节功能障碍

关节外表现

类风湿结节
类风湿血管炎
肺脏改变
心脏受累
肾脏受累
神经及血液系统

临床表现-关节病变

- 1、晨僵
- 2、关节疼痛、压痛
- 3、关节肿胀
- 4、关节畸形
- 5、关节功能障碍

Rheumatoid arthritis
(late stage)

Boutonniere
deformity
of thumb

Ulnar deviation of
metacarpophalangeal
joints

Swan-neck deformity
of fingers



Temporomandibular 30%

Crico-arytenoid 10%

Cervical spine 40%

Acromioclavicular 50%

Shoulder 60%

Sternoclavicular 30%

Elbow 50%

Hip 30%

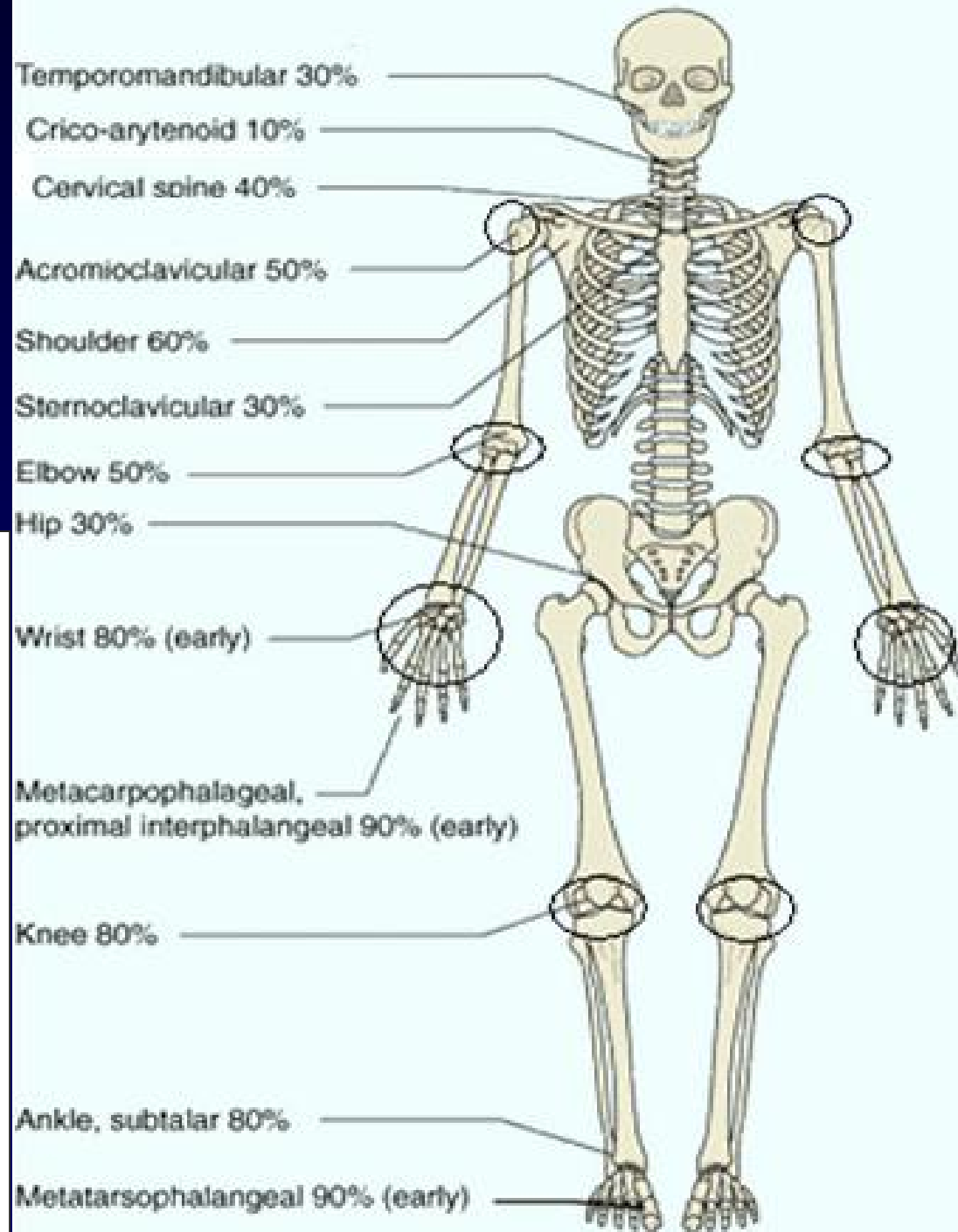
Wrist 80% (early)

Metacarpophalangeal,
proximal interphalangeal 90% (early)

Knee 80%

Ankle, subtalar 80%

Metatarsophalangeal 90% (early)



关节表现

关节功能障碍分级

- I 级：能照常进行日常生活和各项工作。
- II 级：可进行性一般的日常生活和某种职业工作，但对参与其它项目活动受限。
- III 级：可进行性一般的日常生活，但对参与某种职业工作或与其它项目活动受限。
- IV 级：日常生活的自理和参与工作的能力均受限。



手指梭形肿胀

掌指关节肿胀及指间肌萎缩





指关节天鹅颈样畸形

掌指关节脱位及X线改变



© ACR





指关节纽扣花样畸形





指关节尺偏畸形

掌指及指间关节脱位畸形



足趾关节脱位畸形



关节外表现

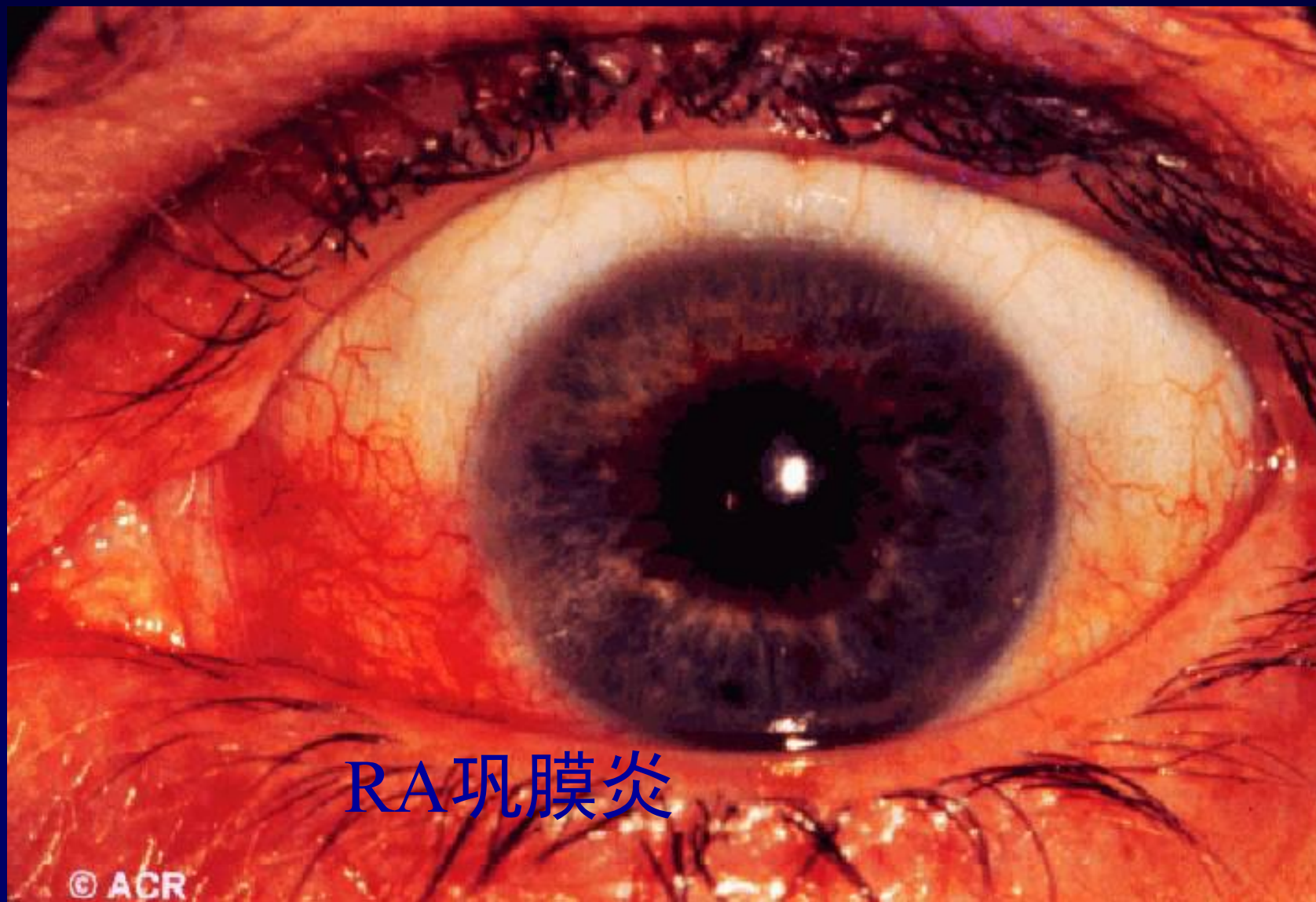
- 皮肤：血管炎、类风湿结节
- 眼部改变：巩膜炎
- 胃肠道：上腹不适、胃痛、恶心、纳差、黑粪
- 肾脏：少见，多为抗风湿药物引起的肾损害
- 神经系统：脊髓受压、周围神经病变
- 血液系统：小细胞低色素性贫血
 - Felty综合征：类风湿关节炎者伴有脾大、中性粒细胞减少，有的甚至有贫血和血小板少
- 干燥综合征：30%~40%合并干燥综合征



类风湿结节



类风湿结节



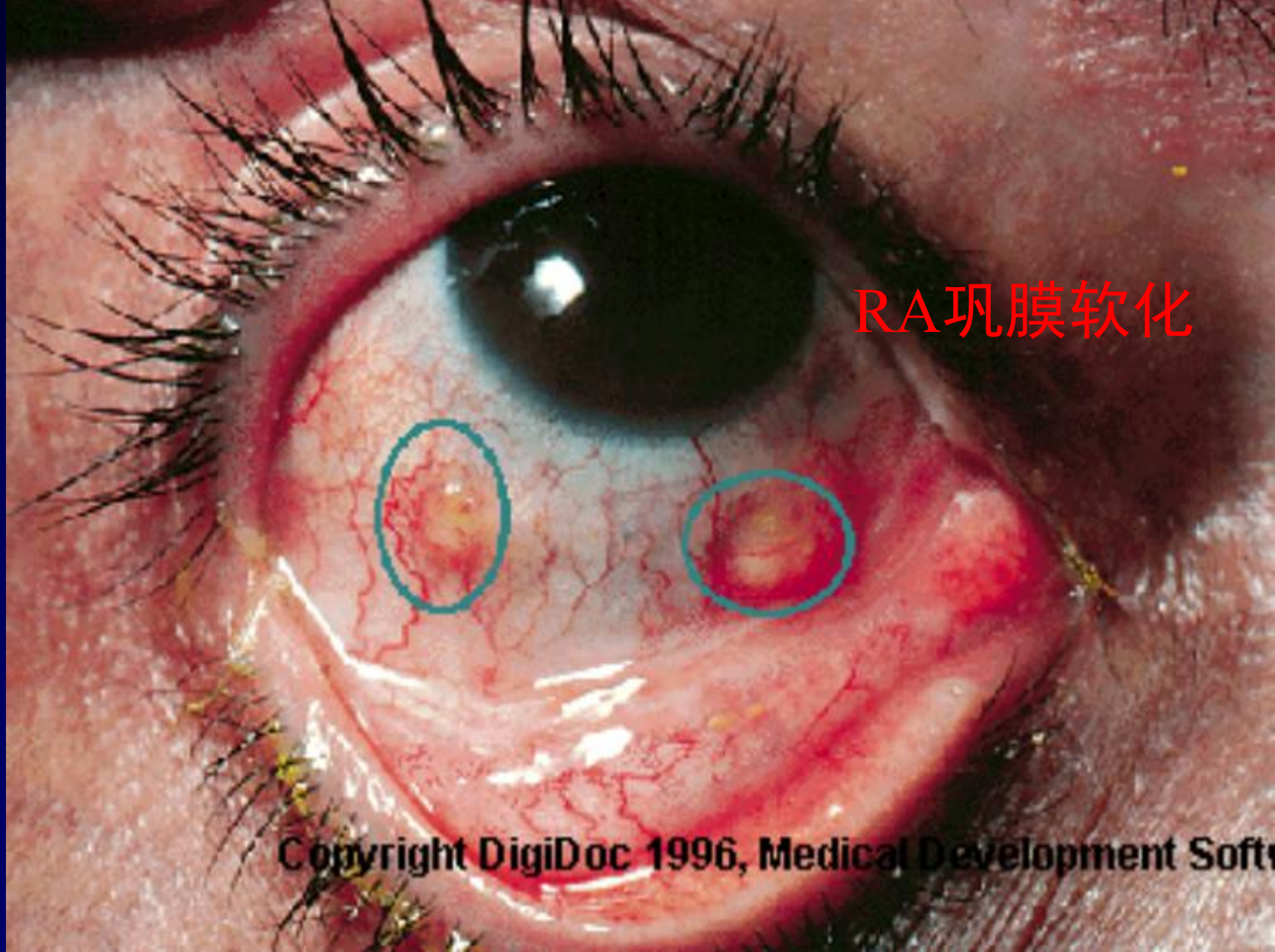
RA 巩膜炎



RA巩膜软化

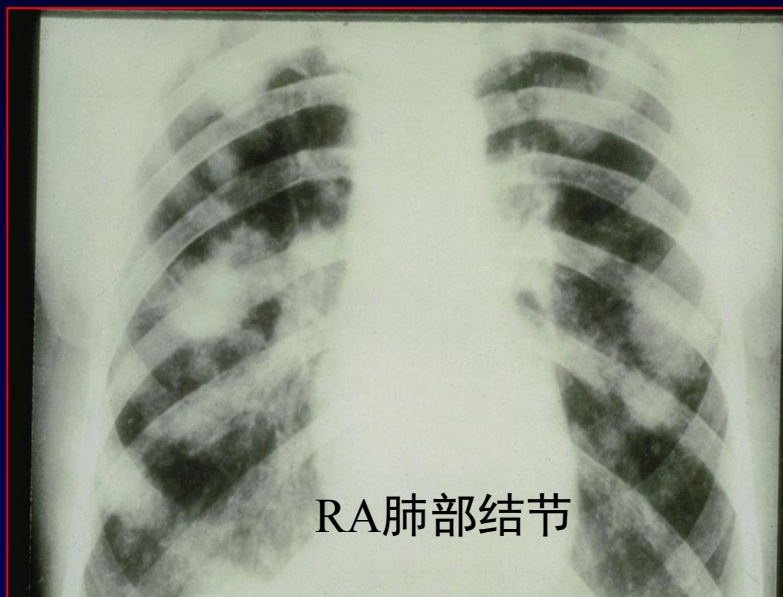
RA巩膜软化

Copyright DigiDoc 1996, Medical Development Soft





RA下肢血管炎



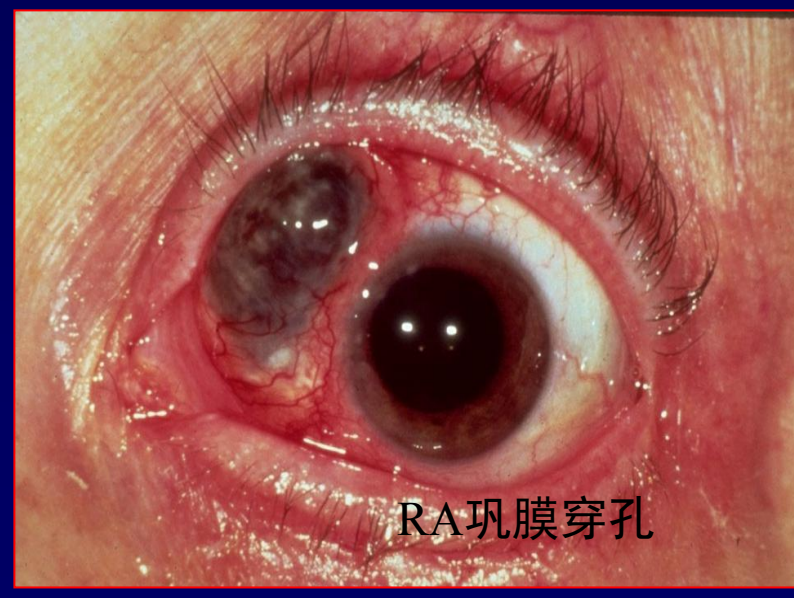
RA肺部结节



RA类风湿结节



RA指端血管炎



RA巩膜穿孔

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

辅助检查

- 血常规 有轻中度贫血、疾病活动时血小板可升高
 - 血沉 疾病活动时升高，无特异性
 - 类风湿因子（RF） 70%的RA阳性
 - 特异性不高
 - 可出现于其它结缔组织病
 - 某些感染性疾病如肝炎、结核、肿瘤等
 - 5%的正常人，10%以上老年人
- RF 阳性不一定是RA，RF阴性亦不能否定RA

辅助检查

类风湿关节炎的主要自身抗体

RF (类风湿因子)

APF (抗核周因子)

AKA (抗角蛋白抗体)

AFA (抗聚角蛋白微丝蛋白抗体)

抗CCP (环瓜氨酸肽)

意义：用于类风湿关节炎的早期诊断

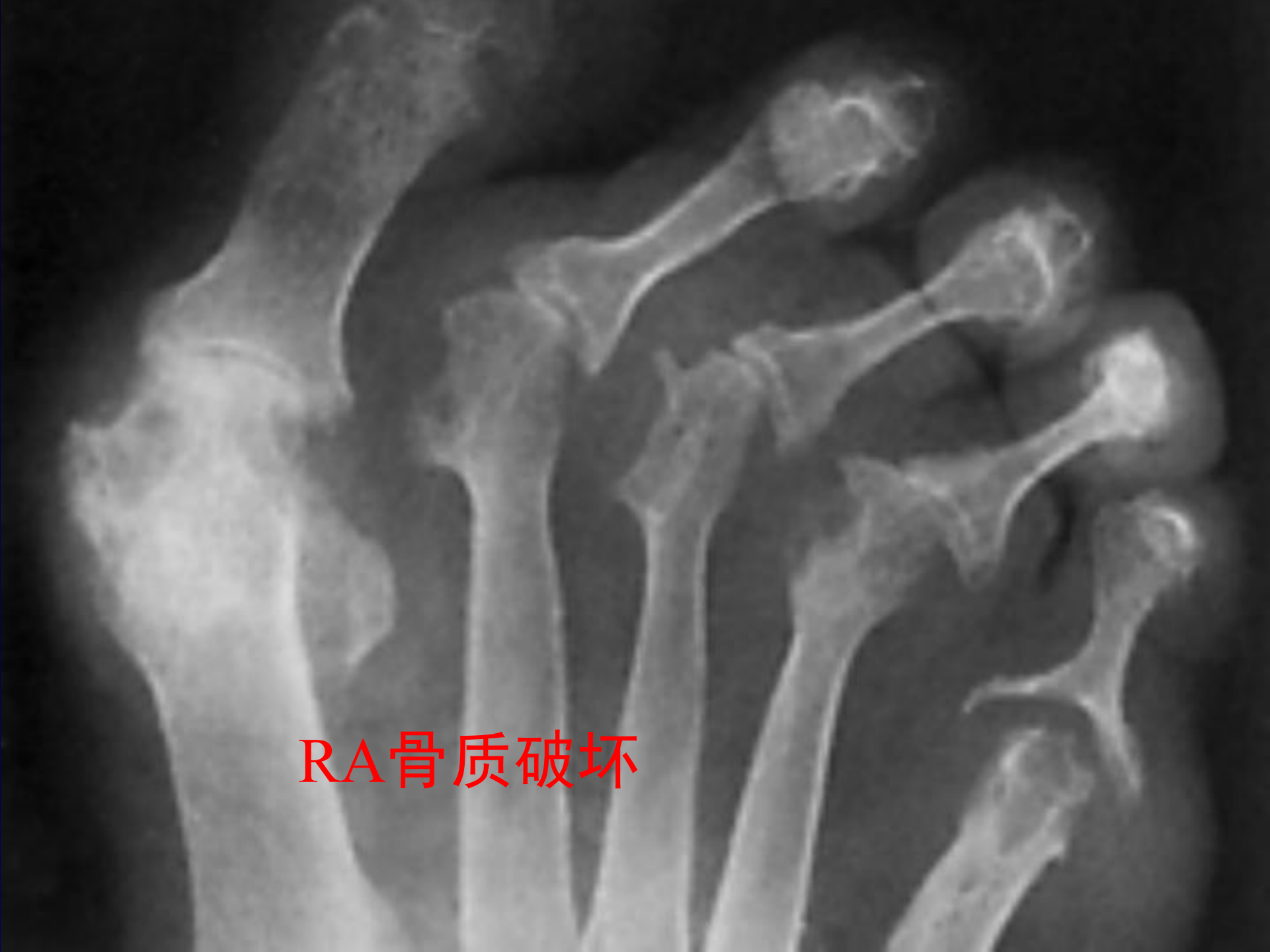
辅助检查

关节X线检查：

- I 期 可见关节周围软组织的肿胀阴影, 关节端的骨质疏松
- II 期 关节间隙因软骨的破坏而变得狭窄
- III期 关节面出现虫凿样破坏性改变
- IV期 出现关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直

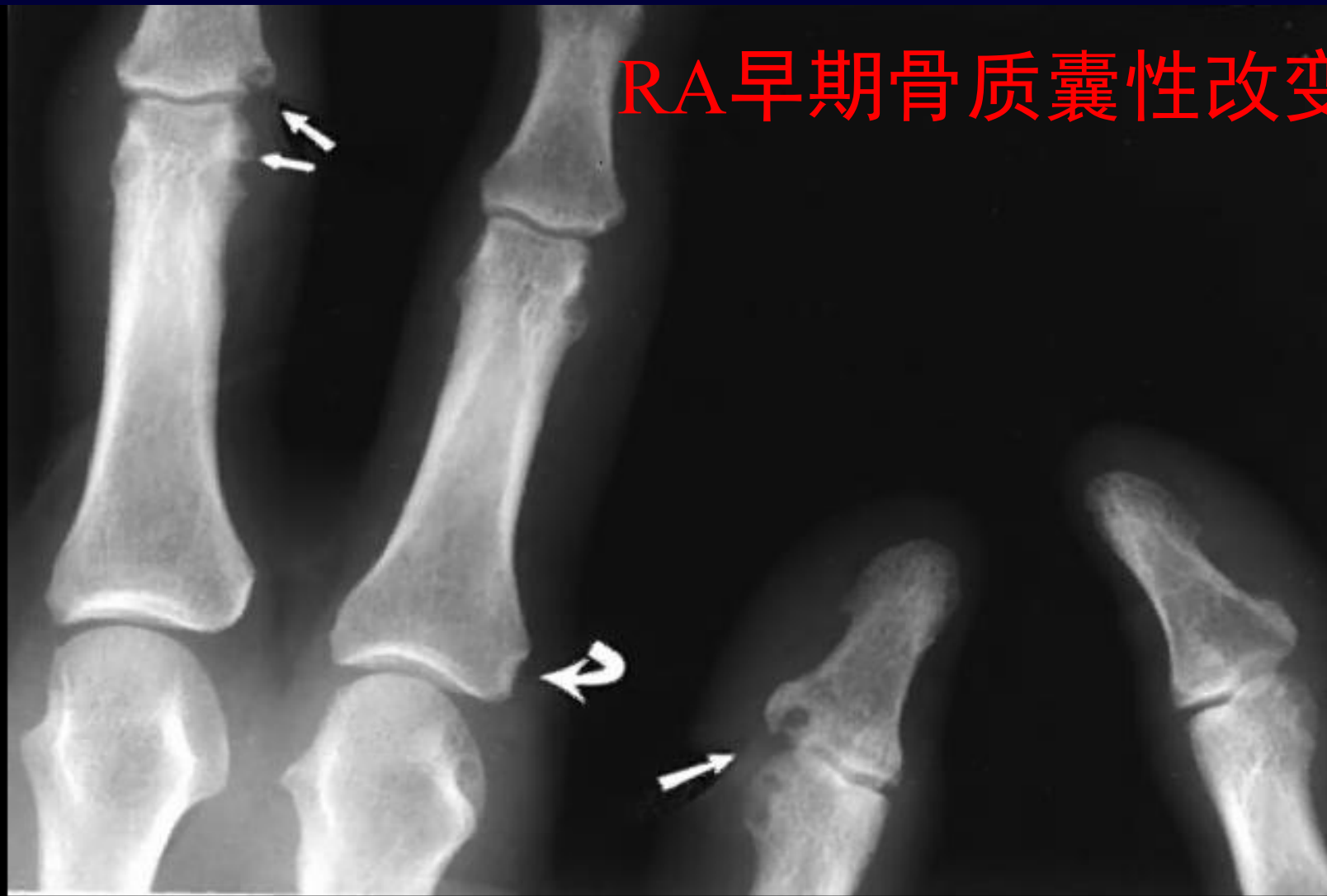
类风湿关节炎血清及细胞学检查

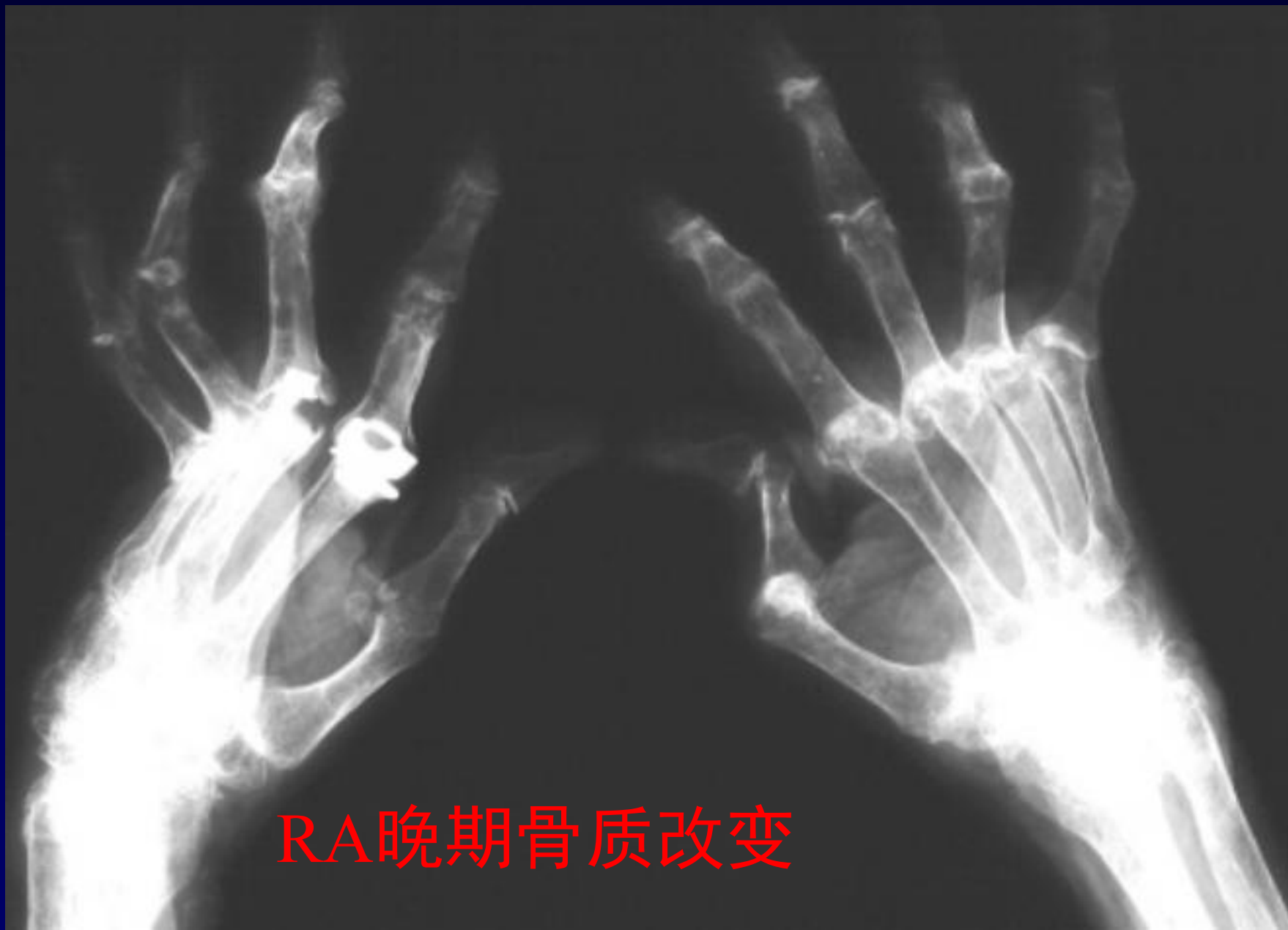




RA骨质破坏

RA早期骨质囊性改变

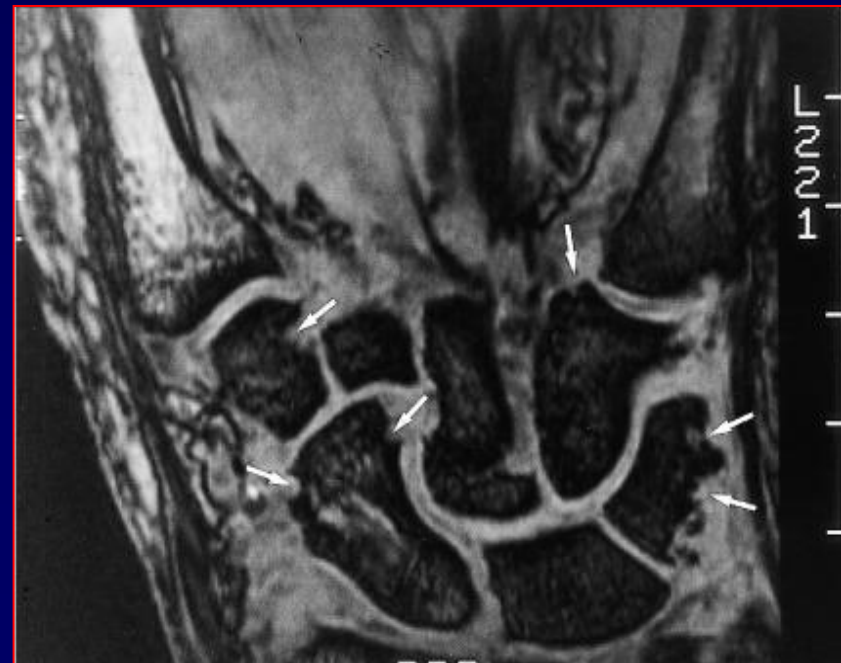
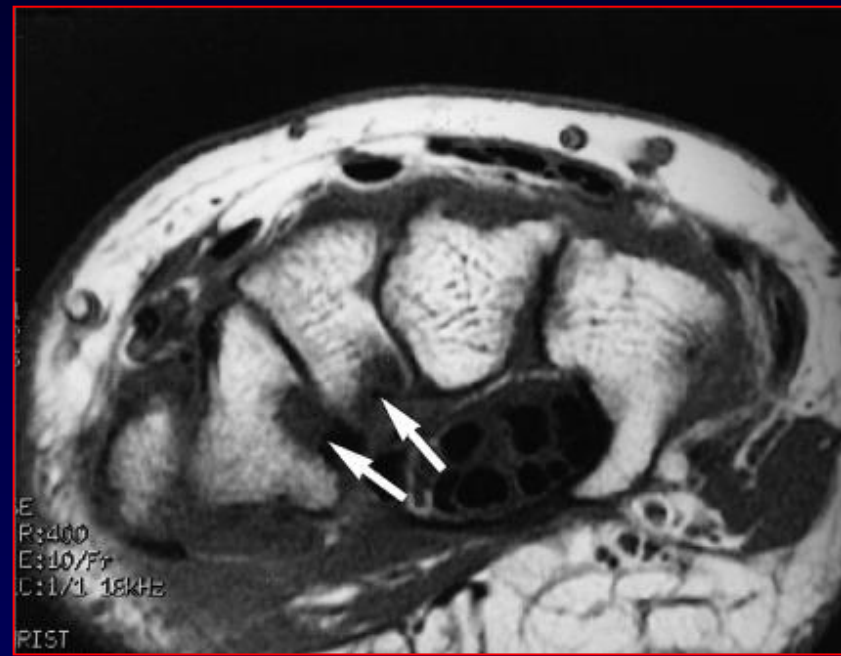




RA晚期骨质改变

RA晚期骨质破坏及关节脱位





辅助检查

- CT：可以显示在X线片上看不出的骨破坏
- MRI：可以显示关节软组织早期病变
- 超声：滑膜病变
- 类风湿结节的活检：典型的病理改变有助于本病的诊断

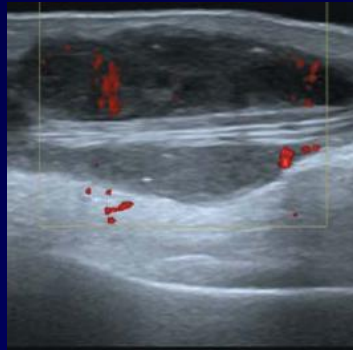
辅助检查

X线



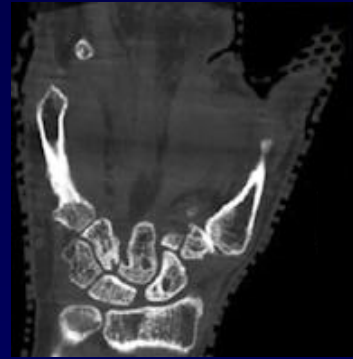
- ✓ 成本低
- ✓ 易获取
- ✗ 电离辐射暴露
- ✗ 二维化表现
- ✗ 早期骨损害不敏感

超声



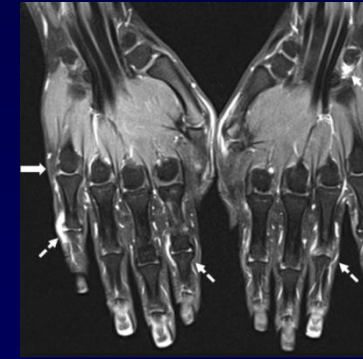
- ✓ 无辐射
- ✓ 可评估多个关节
- ✓ 可检测早期损伤以及炎症活动
- ✗ 依赖操作者技能
- ✗ 对深度关节变化敏感度低

CT



- ✓ 可检测骨侵蚀、合并肺部病变以及大关节病变
- ✗ 电离辐射量大
- ✗ 无法检测炎症
- ✗ 成本较高

MR I



- ✓ 无辐射
- ✓ 高敏感度
- ✓ 可检测骨髓水肿以及早期结构损害
- ✗ 设备可及性有限
- ✗ 检测持续时间长，每次仅限一个部位
- ✗ 成本高

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

诊断标准

1987年美国风湿病学会

- ❁ 晨僵持续1小时 (≥ 6 周)
- ❁ 有三个或三个以上关节肿胀 (≥ 6 周)
- ❁ 腕、掌指和近端指间关节肿 (≥ 6 周)
- ❁ 对称性关节肿 (≥ 6 周)
- ❁ 有皮下结节
- ❁ X线改变 (至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄)
- ❁ 类风湿因子阳性

符合4项者即可诊断

类风湿关节炎2009年标准

ACR2009最新诊断标准

由ACR与EULAR联合提出；分为四个部分。

第一部分

受累关节数	受累关节情况	得分 (0-5分)
1	中大关节	0
2-10	中大关节	1
1-3个	小关节	2
4-10	小关节	3
>10个	至少1个为小关节	5

ACR2010最新诊断标准

第二部分

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 高滴度阳性	3

第三部分

滑膜炎持续时间	得分 (0-1分)
<6周	0
>6周	1

ACR2009最新诊断标准

第四部分

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

以上四项累计最高评分6分或以上则可以诊断RA。

鉴别诊断

强直性脊柱炎

- ◆ 青年男性多见
- ◆ 主要侵犯骶髂关节及脊柱
- ◆ 外周关节受累多以下肢不对称关节受累为主
- ◆ 90%~95%患者 HLA—B27阳性
- ◆ 类风湿因子阴性
- ◆ 骶髂关节及脊柱的X线改变对诊断极有帮助

鉴别诊断

银屑病关节炎

- ❁ 多发生皮肤银屑病病变
- ❁ 30%~50%的患者表现为对称性多关节炎
- ❁ 累及远端指关节处更明显，且表现为该关节的附着端炎和手指炎
- ❁ 同时有骶髂关节炎及脊柱炎
- ❁ 类风湿因子阴性

鉴别诊断

骨关节炎

- ◆ 发病年龄多在50岁以上
- ◆ 主要累及膝、脊柱等负重关节
- ◆ 骨关节炎通常无游走性疼痛
- ◆ 大多数患者血沉正常
- ◆ 类风湿因子阴性或低滴度阳性
- ◆ X线示关节间隙狭窄、关节边缘呈唇样增生或骨疣形成

鉴别诊断

风湿性关节炎

- ◆ 是风湿热的临床表现之一，多见于青少年
- ◆ 其关节炎的特点为四肢大关节游走性肿痛，很少出现关节畸形
- ◆ 关节外症状包括发热、咽痛、心脏炎、皮下结节、环性红斑等
- ◆ 血清抗链球菌溶血素O滴度升高，RF阴性

- 概述
- 病因与发病机制
- 病理
- 临床表现
- 实验室和其他检查
- 诊断和鉴别诊断
- 治疗

治疗原则

1. 病人教育
2. 早期治疗
3. 联合用药
4. 方案个体化
5. 功能活动



治疗原则

Target control

- 迅速给予NSAIDs缓解疼痛和炎症
- 尽早使用DMARDs，以减少或延缓骨破坏
- 防止关节破坏，保护关节功能，最大限度的提高患者的生活质量，是最高目标

治疗

- 非甾体类抗炎药：传统NSAIDs、倾向性COX-2抑制剂、选择性抑制剂
- 改变病情抗风湿药：柳氮磺胺吡啶、羟氯喹、甲氨蝶呤等
环磷酰胺、来氟米特等
- 糖皮质激素
- 免疫及生物治疗
 1. 靶分子免疫治疗（HLA、TCR疫苗及基因治疗）
 2. 免疫净化疗法（血浆置换、免疫吸附）
 3. 外周血干细胞抑制
- 植物药
- 外科手术治疗

非甾体抗炎药 (NSAIDs)

- 机制：环氧化酶抑制剂
- 具有 退热、止痛、抗炎、消肿 作用
- 不良反应：胃肠反应、外周血细胞减少、出血、肾、肝损害、哮喘等
- 选择性COX-2抑制剂与传统NSAIDs比，能明显减少胃肠道不良反应
- 避免两种或两种以上NSAIDs同时服用
- 对症治疗 不能更改病程和预防关节破坏

糖皮质激素

- **抗炎** 迅速减轻关节肿痛，不能阻止病情进展。
- **适应证**
 1. 改善生活质量（小剂量泼尼松每日10-15mg）
 2. 严重血管炎
 3. 高热、大量关节腔或心包积液等
- **桥梁** 可作为DMARDs起效前的“桥梁”作用，或疗效不满意时的短期措施
- **重视副作用** 须纠正单用激素的倾向，不能长期大量应用

改变病情抗风湿药（DMARDs）

- 较NSAIDs发挥作用慢，临床症状的明显改善大约需1~6个月，故又称慢作用药(SAARD)
- 目前控制RA的主要药物，有改善和延缓病情进展作用
- 主要药物：甲氨蝶呤、柳氮黄吡啶、来氟米特、羟氯喹、青霉胺、硫唑嘌呤、金制剂、植物药等

DMARDs联合用药方案

- 联合用药优于单一用药
- MTX用于所有联合用药方案
- MTX+SASP+羟氯喹、MTX+SASP、MTX+羟氯喹得到肯定
- MTX+生物制剂联合前景可喜

DMARDs联合用药方案

- MTX+柳氮磺吡啶
- MTX+羟氯喹（或氯喹）
- MTX+青霉胺
- MTX+金诺芬
- MTX+硫唑嘌呤
- MTX+植物药
- MTX+生物制剂

生物制剂

- TNF抑制剂：
 - Infliximab 英夫利西单抗（人/鼠嵌合抗TNF单抗）
 - Adalimumab 阿达木单抗（人抗TNF单抗）
 - Etanercept 依那西普（TNF受体与IgG-Fc区的融合蛋白）
- I1-1受体拮抗剂 阿达那白滞素
- 抗CD20单抗 利妥昔单抗

植物制剂

- 青藤碱
- 雷公藤
- 白芍总甙

手术治疗

- ❖ 腕管松解术
- ❖ 滑膜切除术
- ❖ 人工关节置换术
- ❖ 其他软组织手术
- ❖ 关节融合术

常见特殊型类风湿关节炎

- 血清阴性滑膜炎伴凹陷性水肿（RS3PE）综合征
- 复发性风湿症
- Felty综合征
- 成人Still病
- Jaccoud综合征

2018中国类风湿关节炎诊疗指南 时隔8年再次更新

- 2018中国类风湿关节炎诊疗指南—2018年4月在线发表于中华内科杂志

	2010 ¹	2018 ²	更新亮点
指南内容与制订方法	介绍国际疾病诊断分类标准及治疗药物	按照循证临床实践指南制订的方法和步骤，基于当前的最佳证据，平衡干预措施的利与弊，给出推荐意见及等级	方法更科学 临床更实用
治疗目标	RA治疗的目的在于控制病情，改善关节功能和预后	RA的治疗目标是达到疾病缓解或低疾病活动度，即达标控制。并最终目的为控制病情、减少致残率，改善患者的生活质量	治疗目标更明确
治疗原则	早期治疗、联合用药和个体化治疗的原则	早期、规范治疗，定期监测与随访	规范治疗
评估时间	未给出	对初始治疗和中/高疾病活动者，监测频率为每月1次（2B）；对治疗已达标者，建议其监测频率为每3~6个月1次（2B）	及时调整治疗，减缓疾病进展
单一传统合成DMARDs治疗未达标时	积极治疗，考虑2种或2种以上DMARDs的联合应用	单药治疗失效后，特别对于预后不良因素的患者，使用一种传统合成DMARDs联合一种生物制剂DMARDs；或一种传统合成DMARDs联合一种靶向合成DMARDs	协助医师确定最佳治疗方案
治疗药物	DMARDs仅为传统合成DMARDs药物	DMARDs药物的概念包括传统合成、生物制剂、 靶向合成（JAK抑制剂）DMARDs 等多类 JAK抑制剂作为二线治疗方案，与生物制剂地位相当	JAK抑制剂作为新作用机制的抗风湿药，提供更多治疗选择

DMARDs，改善病情抗风湿药

1. 中华医学会风湿病学分会. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4):265-270.

2. 中华医学会风湿病学分会. 中华内科杂志, 2018, 57(4):1-10.

RA 的新型治疗药物

Rheum Dis Clin N Am 2006(32):57-74

Therapeutic agent	Trade name	Mechanism of action	Stage in development
Cytokine agent			
infliximab	Remicade	TNF- α inhibitor	FDA-approved
Etanercept	Enbrel	TNF- α inhibitor	FDA-approved
Adalimumab	Humira	TNF- α inhibitor	FDA-approved
Anakinra	Kineret	IL-1r antagonist	FDA-approved
IL-1 TRAP	-----	IL-1 inhibitor	Phase-2 trials
Tocilizumab	Actemra	IL-6 r inhibitor	Phase-3 trials
IL-15 Mab	-----	IL-15 inhibitor	Phase-2 trials
IL-12 Mab	-----	IL-12 p40 subunit inhibitor	Preclinical
IL-18 binding protein	-----	IL-18 antagonist	Phase-2 trials
Anti-Mcp1 Mab	-----	MCP-1 inhibitor	Phase-2 trials with negative results
CCR1 antagonist	-----	CCL3/CCL5 blocker	Phase-2 trials
B-cell targeting			
Rituximab	Rituxan	CD20+ depleting	Awaiting FDA approval
Belimumab	Lymphostat B	BLyS inhibitor	Phase-2 trials
T-cell targeting			
Abatacept	Orencia	T-cell	FDA-approved
Osteoclast inhibitors			
Zolindronic acid	Zometa	pyrophosphate synthase	Phase-2 trials
RANKL Mab(AMG 162)	-----	RANKL	Preclinical
Small molecules			
p38 MAP inhibitor	-----	proinflammatory cytokines	Phase-2 and-3 trails
HMGCoA reductase inhibitors	-----	Inhibits Th1 responses	Phase-2 trails

骨关节炎

定义及分类

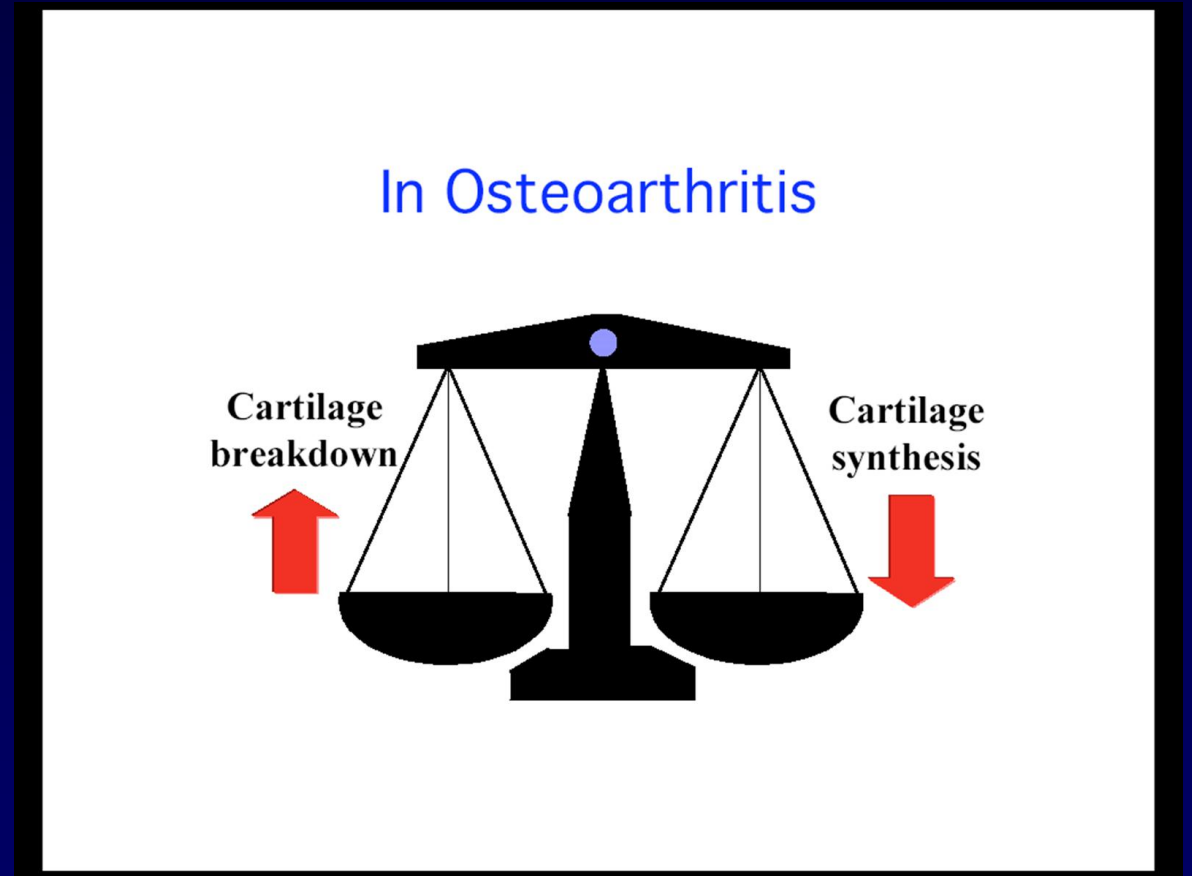
- 骨关节炎(osteoarthritis,OA), 也称退行性关节病、骨质增生、骨关节病, 是由于关节软骨完整性破坏以及关节边缘软骨下骨板病变, 导致关节症状和体征的一组异质性疾病。
- 分类: 原发性(特发性)和继发性 OA;
- 按关节分布可分为局限性和全身性 OA;
- 按是否伴有症状可分为症状性和无症状性(放射学)OA。

流行病学

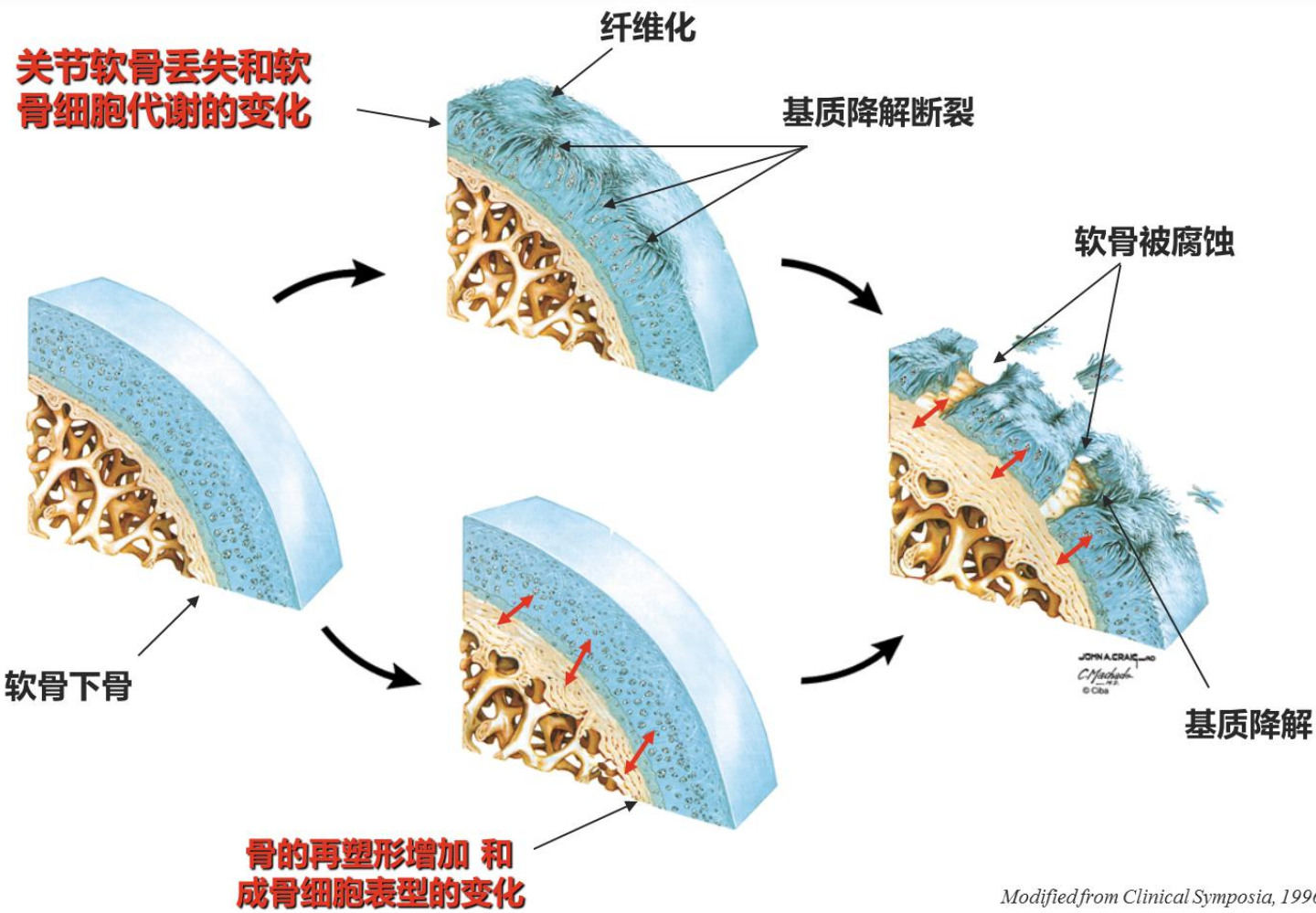
- 患病率随年龄增长而逐渐升高
- 45 岁以下女性患病率仅 2%，而 45~65 岁则为 30%，65 岁以上达 68%。
- 患病人群性别比例接近 1:1。
- 不同性别及不同人群在患病部位上存在差异。

骨关节炎发病机制

- 软骨破坏
- 滑膜炎症
- 软骨下骨重塑



骨关节炎发病机制



临床表现

- 1、起病隐匿，病程进展缓慢
- 2、多发于40岁以后，女性多于男性
- 3、常累及的部位是远端指间关节、髌、膝、第一腕掌关节、第一跖趾关节，颈椎等。

症状

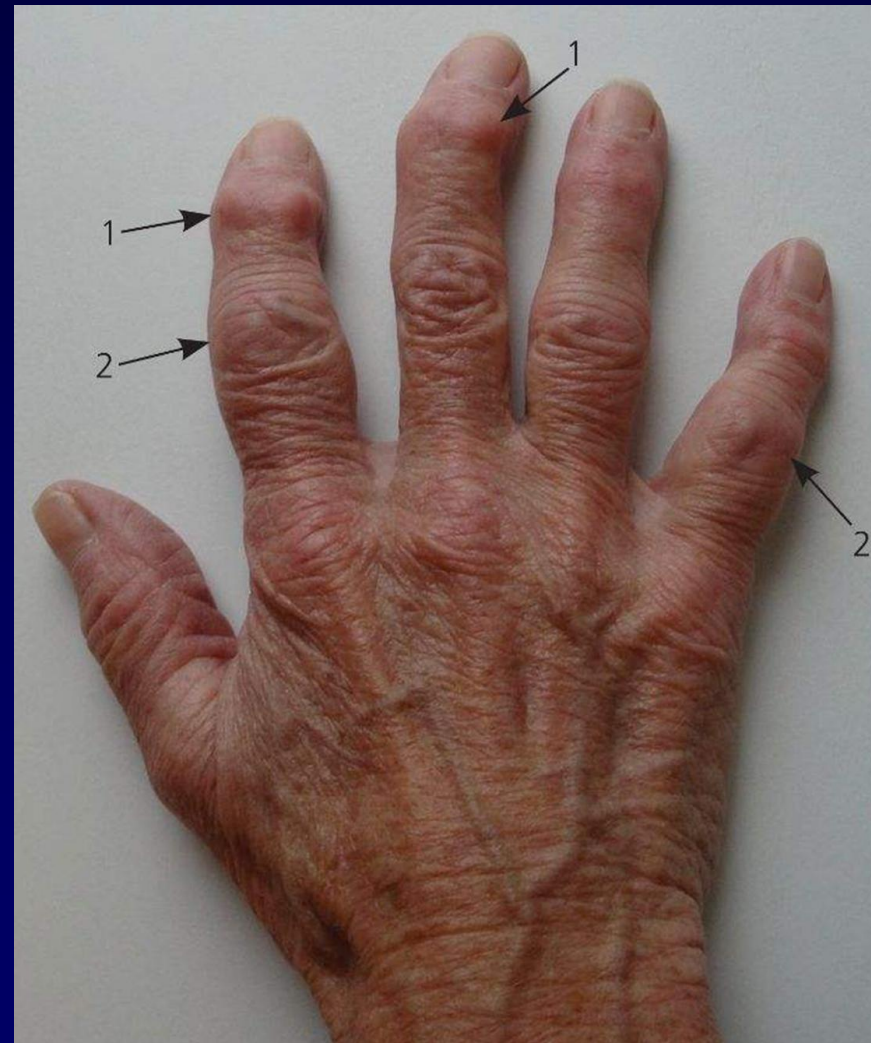
- 1、疼痛：是骨性关节炎的最常见症状，关节疼痛可发生于活动时或活动后，严重时休息不能缓解，并可以出现夜间疼痛加剧。
- 2、晨僵和粘着感：即缓慢发生的活动受限，一般不超过30分钟。
- 3、活动受限。

体征

- 1、压痛：受累的关节局部可以有压痛，被动活动关节亦可引起疼痛。
- 2、关节活动弹响或摩擦音：常发生于膝关节，可能是由于软骨受损和关节面粗糙所致。
- 3、关节肿胀：可能是由于局部的骨性增生或渗出性滑膜炎所致引起。肿胀严重时会引起关节畸形，半脱位等。

常见的不同部位的骨关节炎

- 1、膝关节骨性关节炎
- 2、手关节骨性关节炎
- 3、髋关节骨性关节炎
- 4、足关节骨性关节炎
- 5、脊柱关节炎





骨关节炎



70岁，软骨破坏，严重双膝内翻畸形

特殊类型的骨关节炎

1、原发性全身性骨性关节炎

(primary generalized osteoarthritis)

2、侵蚀性炎症性骨性关节炎

(erosive inflammatory osteoarthritis)

3、弥漫性特发性骨质增生症

(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH)

辅助检查

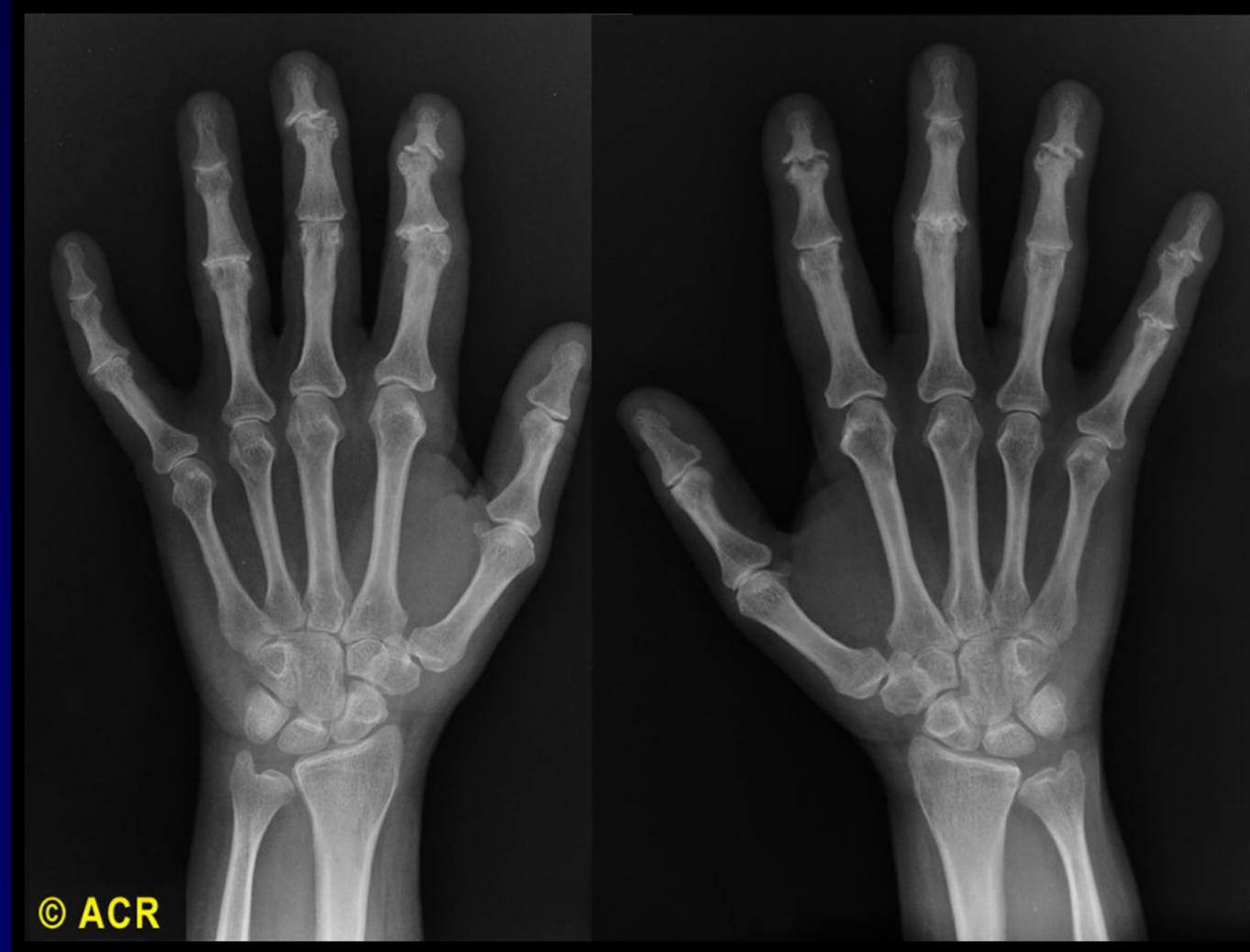
- 1、常规检查
- 2、关节液检查
- 3、X线检查：
 - ①主要特点为非对称性关节间隙狭窄
 - ②软骨下关节面硬化和变形
 - ③关节边缘骨赘形成及游离骨赘（关节鼠）
 - ④软骨下囊性变，其边缘分界清楚；
 - ⑤髌关节变形和关节半脱位。
- 4、CT及MRI

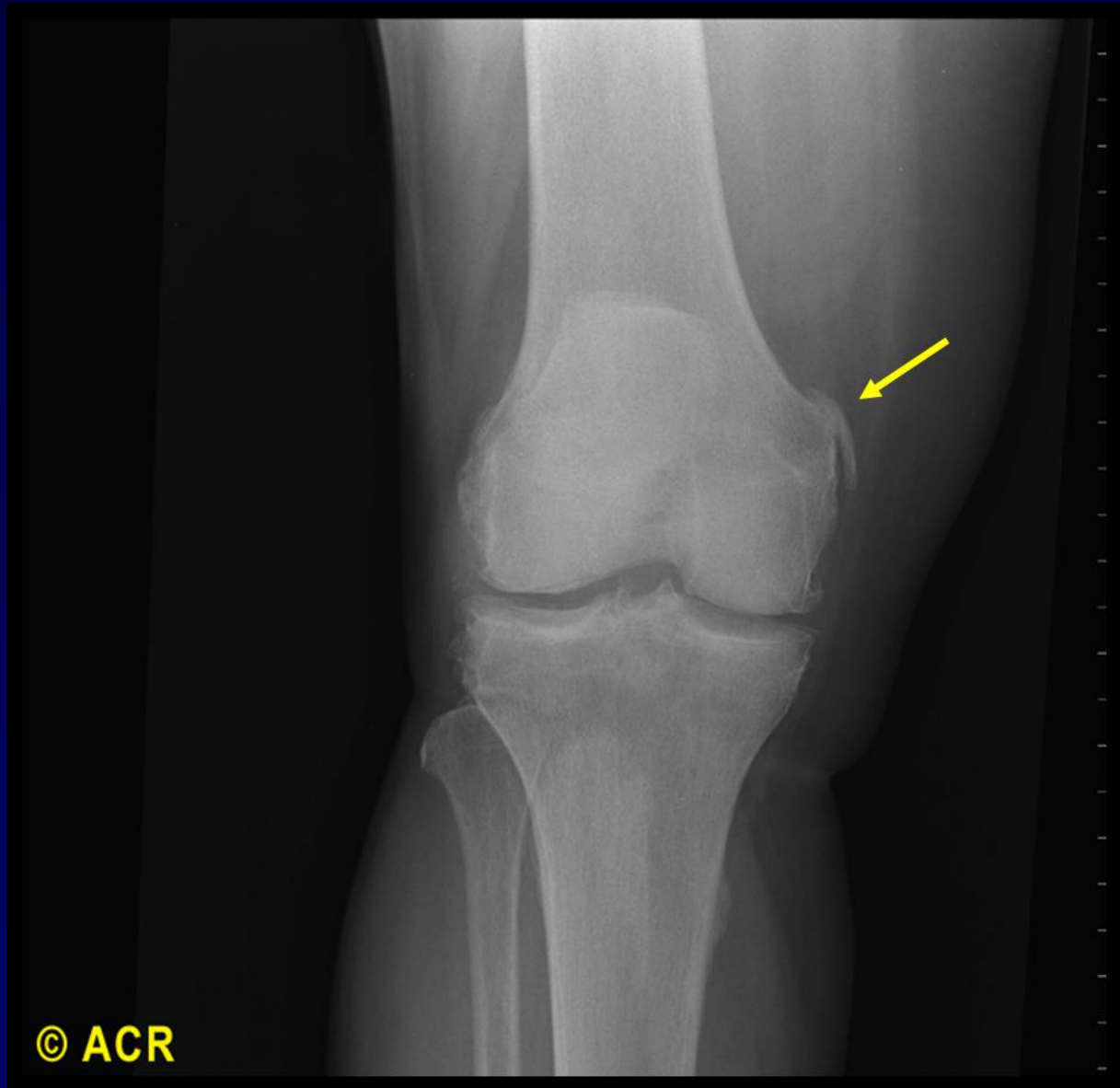


Osteoarthritis: Heberden's node



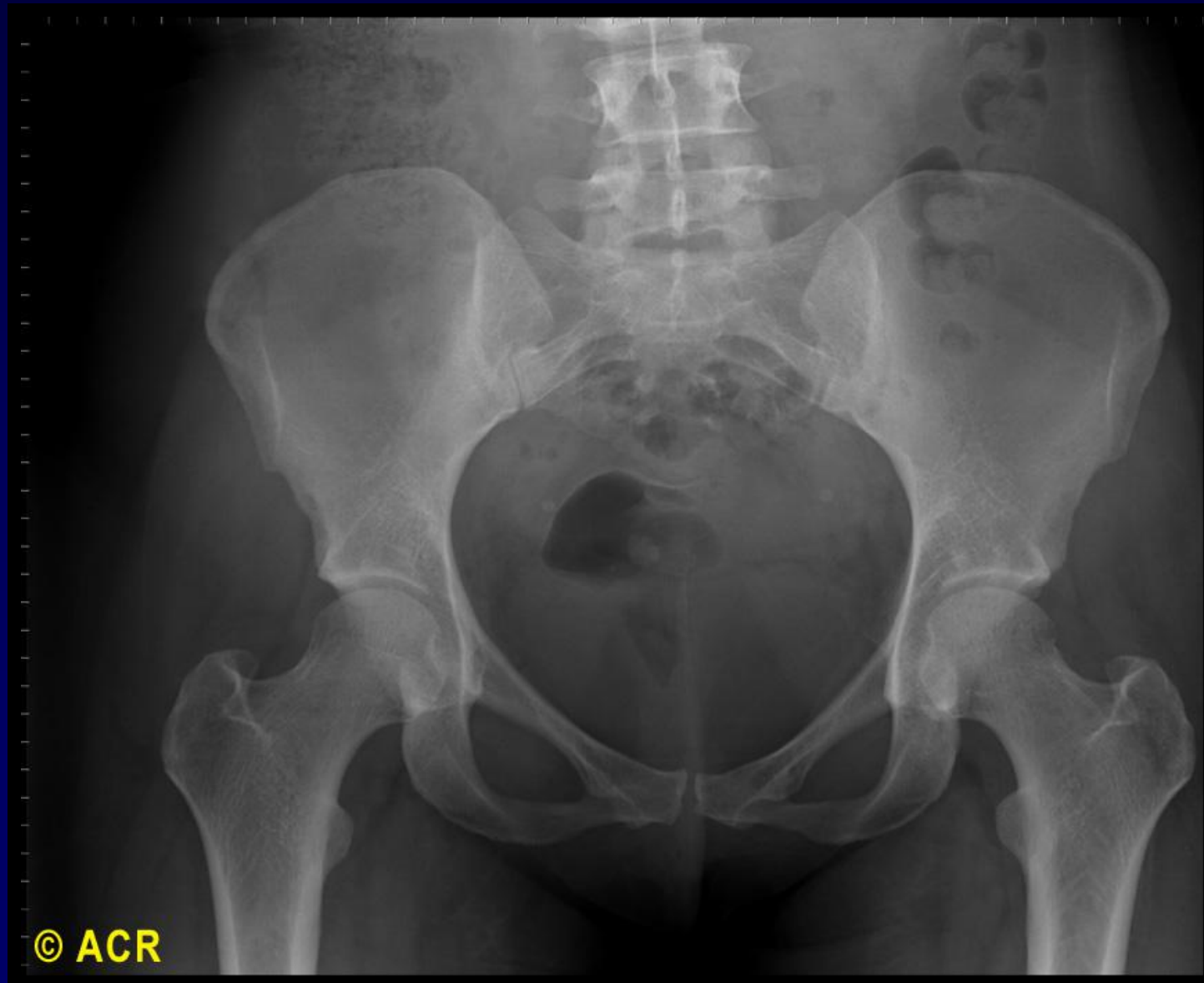
Erosive osteoarthritis: hands (radiograph)







Normal pelvis (radiograph, anteroposterior)



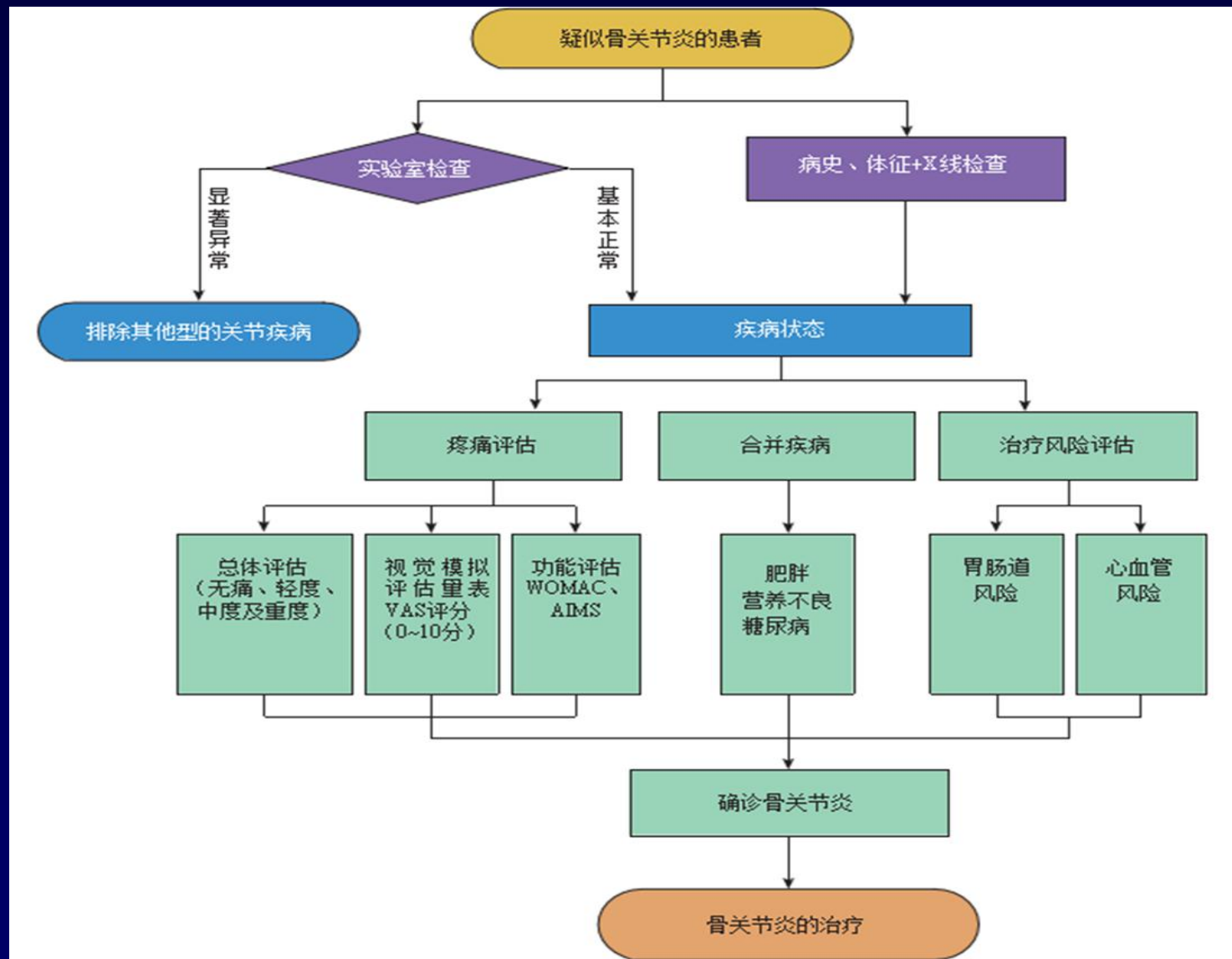
Osteoarthritis: hips, early disease (radiograph)





诊断及治疗流程

- 临床表现
- X线检查
- 排除其他关节炎



手OA诊断标准

- 一个月来大多数日子手痛、发酸、晨僵
- 10个指间关节中，骨性膨大关节 ≥ 2 个
- 掌指关节肿胀 ≤ 2 个
- 远端指间关节骨性膨大 > 2 个
- 10个指间关节中，畸形关节 ≥ 1 个

- 满足1+2+3+4条或1+2+3+5条可诊断手骨关节炎



膝 O A 诊断标准

- 临床标准
- 1. 近1个月大多数时间有膝关节疼痛
- 2. 有骨摩擦音
- 3. 晨僵 \leq 30分钟
- 4. 年龄 \geq 38岁
- 5. 有骨性膨大
- 满足1+2+3+4条，或1+2+5条或1+4+5条者可诊断膝骨关节炎
- 临床+放射学标准
- 1. 近1个月大多数时间有膝痛
- 2. X线片示骨赘形成
- 3. 关节液检查符合骨关节炎
- 4. 年龄 \geq 40岁
- 5. 晨僵 \leq 30分钟
- 6. 有骨摩擦音
- 满足1+2条或1+3+5+6条，或1+4+5+6条者可诊断膝骨关节炎

髋 O A 诊断标准

- 临床+放射学标准
- 1. 近1个月大多数时间髋痛
- 2. 血沉 $\leq 20\text{mm/h}$
- 3. X线片示骨赘形成
- 4. X线片髋关节间隙狭窄
- 满足1+2+3条或1+2+4条或1+3+4条者可诊断髋骨关节炎



骨关节炎的治疗

非药物治疗	药物治疗	手术
患者教育	止痛剂	关节镜灌洗和去除软骨碎片
社会心理治疗	NSAIDs	截骨术
物理/职业治疗	局部外用药	关节置换
减重	关节内糖皮质激素	
锻炼	关节内透明质酸	
	缓解关节症状的慢作用药	

类风湿关节炎

骨关节炎

发病年龄

30-50岁

多为50岁左右

诱发因素

感染、自身免疫、
遗传和环境因素

内分泌 创伤、肥胖、衰老
代谢障碍和遗传因素

起病

缓慢、偶有急性发作

缓慢

皮下结节

常见类风湿结节

Heberden, Bouchard结节

受累关节

以近指、掌指、
腕等小关节为主

以远指关节、膝、
髋和颈、腰椎为主

晨僵

大于1小时

很少超过30分钟

类风湿因子

阳性

阴性

X线表现

软组织肿胀、关节间隙变窄
关节囊性变、骨破坏性改变

骨赘形成，关节间隙变窄
软骨下骨质硬化

- 思考题：
- 1、简述类风湿关节炎主要关节外表现。
 - 2、特殊型类风湿关节炎有哪些？
 - 3、简述类风湿关节炎治疗原则和方法。
 - 4、类风湿关节炎与骨关节炎的鉴别。

南方医科大学第二临床学院内科教研室（风湿免疫内科）

谢谢！