



风湿性疾病

---

# 类风湿关节炎

(Rheumatoid Arthritis, RA)

门诊部：陈永红 主任医师



# 讲授主要内容

---

概述

病因

发病机制

病理

临床表现

实验室和其他检查

诊断标准

鉴别诊断

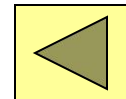
治疗



# 概述

---

- RA是一个累及周围关节为主的系统性炎症性自身免疫病。主要表现为慢性、对称性、进行性多关节炎
- 关节滑膜的慢性炎症、增生形成血管翳，侵犯关节软骨、骨和肌腱等，导致关节破坏，最终关节畸形和功能丧失
- RA多见于中年女性，患病率：我国0.32%~0.36%，欧美为1%
- 60%~70%的RA患者在活动期血清中出现类风湿因子  
(rheumatoid factor, RF)





# 病因

---

尚不完全清楚

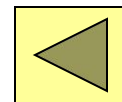
(一) 感染因子:

- 改变滑膜细胞或淋巴细胞基因表达
- 活化B细胞、T细胞和巨噬细胞，释放细胞因子
- 分子模拟(molecular mimicry)

(二) 遗传倾向

- 流行病学调查显示有一定的遗传倾向
- 易感基因：HLA-DR、HLA-DQ以及HLA以外的某些基因被证明与RA的发病、发展有关，即RA是一个多基因的疾病

(三) 激素





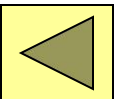
# 发病机制

---

- 机体免疫功能异常

抗原 (Ag) 进入人体 → Th细胞活化 → 分泌细胞因子等 → B细胞活化 → 浆细胞 → 分泌RF和其他抗体, 形成免疫复合物 → 关节炎等炎症病变

- 抗原 (Ag) → 滑膜的巨噬细胞活化, Th细胞浸润 → IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8增多 → 滑膜炎
- 滑膜细胞出现不正常凋亡过程

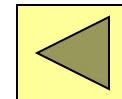




# 病理

---

- RA的基本病理改变→滑膜炎（synovitis）
  - 急性期滑膜炎：渗出性和细胞浸润
  - 慢性期滑膜炎：滑膜细胞增生，间质层大量炎症细胞浸润，微血管新生，血管翳(pannus)形成→软骨和骨破坏
- 关节外病变的病理改变→血管炎（vasculitis）
  - 内膜增生导致管腔狭窄或堵塞
  - 类风湿结节 是血管炎的一种表现，常见于关节伸侧受压部位的皮下组织



## 关节的构造

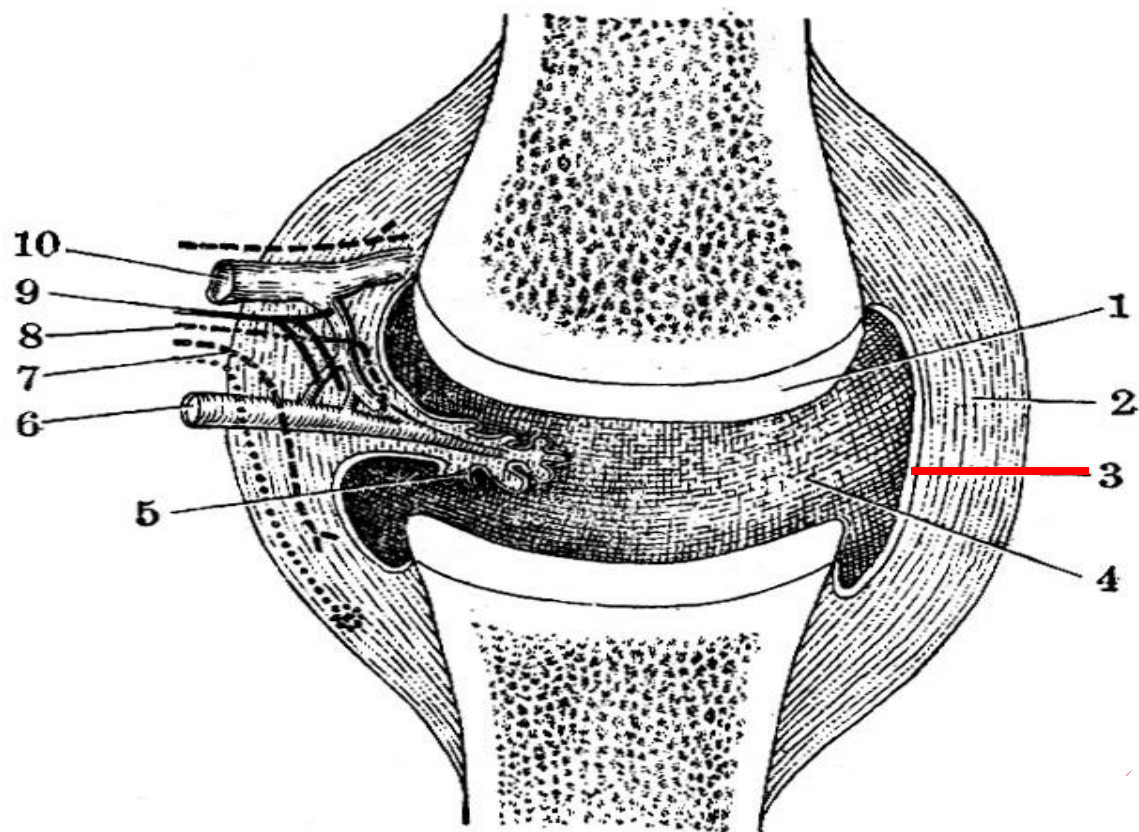
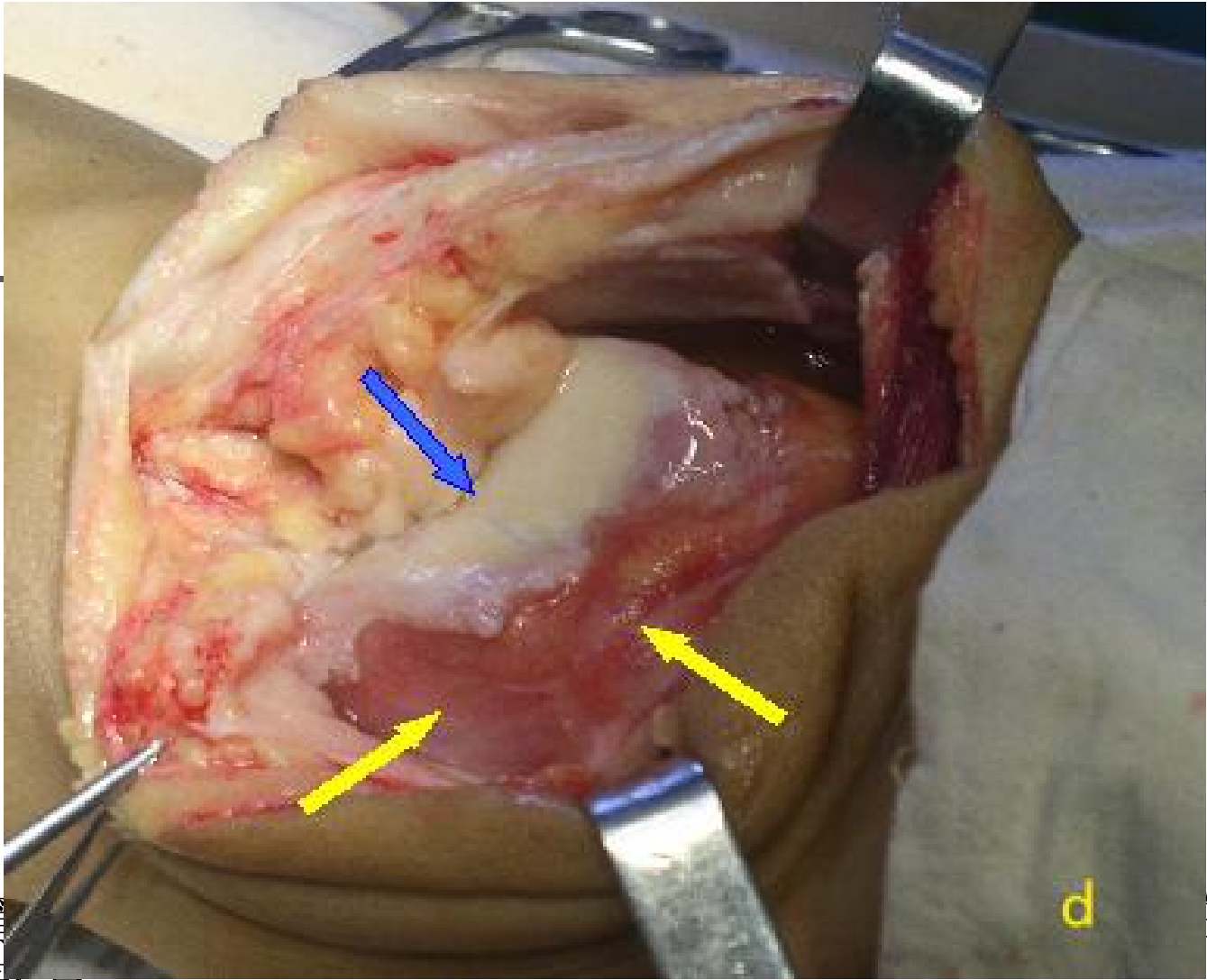


图4-58 关节构造的模式图

1. 关节软骨 2. 关节囊的纤维层 3. 关节囊的滑膜层 4. 关节腔  
5. 滑膜绒毛 6. 动脉 7. 发自关节囊的感觉神经纤维  
8. 发自血管壁的感觉纤维 9. 交感神经节后神经纤维 10. 静脉



■ 黄韧带。  
节软骨。

的关

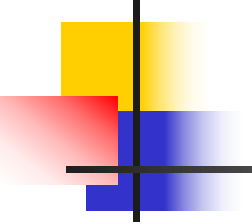




# 临床表现

---

- 80%患者35~50岁发病，女:男=3:1
- 起病缓慢、隐匿，少数急剧  
呈慢性病程、反复发作
- 一般症状有低热、乏力、全身不适、体重下降等
- 关节炎特点：主要累及小关节，尤其是手的对称性  
多关节炎



# 关节表现

---

- 晨僵(morning stiffness)

持续时间较长，见于95%以上的患者，是病情活动指标之一

- 疼痛(pain)、压痛(tenderness)

对称性、持续性、最常累及腕关节、掌指关节、近端指间关节

- 关节肿胀(swelling)

因关节腔内积液、关节周围软组织炎症或滑膜肥厚引起

- 关节畸形(joint deformity)

晚期，如关节强直、尺侧偏斜、屈曲畸形等



梭形肿胀



尺侧偏斜



天鹅颈样畸形



峰谷畸形



## 特殊关节表现

---

- 颈椎受累 → 颈痛、活动受限，脊髓受压
- 肩、髋关节受累 → 局部疼痛和活动受限，很难发现肿胀
- 颞颌关节受累 → 讲话或咀嚼时疼痛加重，甚至张口受限



## 关节功能状态分级（美国风湿病学会）

---

- I 级：能照常进行日常生活和各项工作
- II 级：可进行一般的日常活动和某种职业工作，  
但参与其他项目活动受限
- III 级：可进行一般的日常活动，但参与某种职业  
工作或其他项目活动受限
- IV 级：日常生活的自理和参与工作的能力均受限

# 关节外表现

## 1. 类风湿结节(rheumatoid nodules)

多位于关节隆突及受压部位的皮下，提示RA病情活动

## 2. 类风湿血管炎

可出现在任何系统。指（趾）、眼、内脏血管

## 3. 肺损害

- 肺间质病变 30%
- 肺结节样改变
- 胸膜炎



类风湿皮下结节



---

#### 4.心脏损害

心包炎是最常见的心脏受累表现

#### 5.胃肠道表现

上腹痛、恶心、黑便等，应注意抗风湿药物的损伤

#### 6.肾损害

本病的血管炎很少累及肾。偶有临床报道。抗风湿药物可能引起肾损害



---

## 7.神经病变

脊髓受压：由颈椎骨突关节的类风湿病变引起

腕管综合征：正中神经在腕关节处受压引起

多发性神经炎：小血管炎的缺血性病变引起

## 8.血液系统病变

贫血、白细胞减少、血小板增多或减少





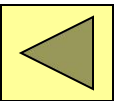
---

- Felty综合征（Felty syndrome）

RA伴有脾大、中性粒细胞减少等

- 干燥综合征（Sjögren's syndrome, SS）

约30%~40%RA患者有继发性SS，表现为干燥性角结膜炎和口干干燥征





# 实验室和其他检查

---

- 血常规(blood routine)

轻至中度贫血。活动期可有血小板增高

- 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)

观察疾病活动性和严重性的指标

- C反应蛋白(C reactive protein,CRP)

观察疾病活动性和严重性的指标

活动期血沉增快、C反应蛋白升高，缓解后下降



# 自身抗体检查

---

## ■ 类风湿因子 (rheumatoid factor,RF)

- 有IgM、IgG和IgA型
- 临床IgM型RF多见，见于约70%的患者，其滴度与RA的活动性和严重性呈比例
- RF也见于其他疾病，如其他结缔组织病、肺结核和恶性肿瘤等
- 5%的正常人出现低滴度的RF



## 抗角蛋白抗体谱

---

- 抗角蛋白抗体(anti-keratin antibodies, AKA)
- 抗核周因子(anti-perinuclear factors,APF)抗体
- 抗聚角蛋白微丝蛋白抗体(anti-filaggrin antibody,AFA)
- 抗环瓜氨酸肽抗体  
(anti-cyclic citrullinated peptide antibody,anti-CCP)

上述各抗体对RA的敏感性较RF低，特异性90%，较RF高，有助于RA的早期诊断



## RA相关的自身抗体

名称	阳性率 (%)	特异性 (%)
RF	60~70	86
AKA	44~73	90
APF	48~66	92
AFA	47~69	93
anti-CCP	47~82	96

抗角蛋白抗体 (AKA)  
抗核周因子 (APF) 抗体  
抗聚角蛋白微丝蛋白抗体 (AFA)  
抗环瓜氨酸肽抗体  
(anti-CCP)



## 其他免疫学检查

---

- 免疫复合物 (immunocomplex, IC)  
70%患者血清中出现各种类型的免疫复合物，尤其是活动期和RF阳性的RA患者
- 补体 (complement, C)  
急性期和活动期，患者血清补体升高；伴有血管炎者可出现低补体血症



## 其他辅助检查

---

- 关节滑液 (synovial fluid)
  - 正常膝关节腔滑液不超过3.5ml；  
关节有炎症时滑液增多
  - 正常滑液中WBC  $<200 \times 10^6/L$ ，粘度高；  
关节炎滑液WBC  $(2000 \sim 75000) \times 10^6/L$ ，  
中性粒细胞占优势，粘度差
- 类风湿结节的活检  
呈血管炎改变



# 影像学检查

---

- 关节X线检查 — 关节病变的分期

- I 期 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 关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直

- CT：可以显示在X线片上尚看不出的骨破坏

- MRI：可以显示关节软组织早期病变

- ECT：可显示全身骨骼及关节情况

ECT是由电子计算机断层(CT)与核医学示踪原理相结合的高科技技术，单光子发射型计算机断层仪。



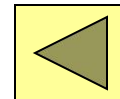
# 关节影像



X线



ECT





# 诊断标准

---

- 美国风湿病学会于1987年修订的RA分类标准
- 一些早期或不典型的患者，需结合RA临床特点，结合抗角蛋白抗体谱等辅助检查进行综合分析



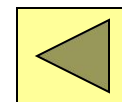
# RA分类标准

## (美国风湿病学会1987年)

---

- ① 晨僵持续1小时(每天), 病程至少6周;
- ② 有3个或3个以上的关节肿, 至少6周;
- ③ 腕、掌指、近端指关节肿, 至少6周;
- ④ 对称性关节肿, 至少6周;
- ⑤ 有皮下结节;
- ⑥ 手X线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);
- ⑦ 血清RF含量升高

满足4条或4条以上并排除其他关节炎即可诊断为RA



# 鉴别诊断

- 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)

主要侵犯脊柱但周围关节也可受累。强直性脊柱炎的特点：①男性多见；②主要侵犯骶髂关节及脊柱；③与遗传基因HLA-B27有关；④90%~95% 的患者RF为阴性。

- 银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PA)

皮肤银屑病后若干年30%~50%患者表现为对称性多关节炎。不同点是本病累及远端指关节更明显，且表现为该关节的附着端炎症和手指炎。同时可有骶髂关节炎和脊柱炎，血清RF为阴性。

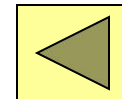
- 骨关节炎(osteoarthritis, OA)

为退行性关节病，本病特点：①发病年龄多在50岁以上；②累及膝、髋等大的负重关节；③关节疼痛活动后加重，经休息后明显减轻；④血沉正常，RF阴性；⑤X线显示关节边缘呈唇样增生或骨疣形成，关节周围骨钙沉积。

痛风(gout)

- 结缔组织病所致的关节炎,如SS、系统性红斑狼疮 (SLE)

- 其他病因的关节炎:风湿性关节炎，反应性关节炎等





# 治疗

---

- 目的
  - ① 减轻关节肿痛和关节外的症状
  - ② 控制关节炎的发展，防止和减轻关节的破坏，保持受累关节的功能
  - ③ 促进已破坏的关节骨的修复
- 措施：一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗等，其中以药物治疗最为重要
- 早期诊断、早期治疗是RA治疗的关键



# 一般性治疗

---

- 休息
- 急性期关节制动
- 恢复期关节功能锻炼
- 心理康复治疗



# 药物治疗

---

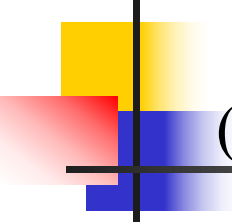
## (一) 非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs )

- 作用机制：通过抑制环氧酶(COX)的作用，减少前列腺素合成，产生抗炎止痛作用。COX有两种同工酶 (COX-1, COX-2)
- 不能更改病程和预防关节破坏
- 不良反应：胃肠道反应、水肿、血压升高、血细胞减少、凝血障碍、肝肾损害等
- 注意事项：剂量个体化，只有在一种NSAIDs足量使用1—2周后无效才更改为另一种，不宜同时服用两种NSAIDs。老年人宜选择半衰期短的NSAIDs

# 常用于治疗 RA 的 NSAIDs

分类	英文	半衰期 (小时)	每日总剂 (mg)	每次剂量 (mg)	次/日
丙酸衍生物					
布洛芬	ibuprofen	2	1200-3200	400-600	3-4
萘普生	naproxen	14	500-1000	250-500	2
洛索洛芬	loxoprofen	1.2	180	60	3
苯酰胺衍生物					
双氯芬酸	diclofenac	2	75-150	25-50	3-4
吲哚酰胺类					
吲哚美辛	indometacin	3-11	75	25	3
舒林酸	sulindac	18	400	200	2
阿西美辛	acemetacin	3	90-180	30-60	3
吡喃羧酸类					
依托度酸	etodolac	8.3	400-1000	400-1000	1





## （二）改变病情抗风湿药

(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

---

- DMARDs具有改善和延缓病情进展作用，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
- RA一经诊断即开始DMARDs治疗。首选甲氨蝶呤（MTX），并将其作为联合治疗的基本药物。如患者对MTX不能耐受，可改来氟米特或其他DMARDs

# 常用于RA的DMARDs

药物	起效时间(个月)	常用剂量(mg)	给药途径	毒性反应
甲氨蝶呤	1-2	7.5 ~15 每周	口服 肌注 静注	胃肠道症状、口腔炎、皮疹、脱发，偶有骨髓抑制、肝脏毒性，肺间质变（罕见但严重，可能危及生命）
柳氮磺吡啶	1-2	1000 2~3 次/ 日	口服	皮疹，偶有骨髓抑制、胃肠道不耐受。 对磺胺过敏者不宜服用
来氟米特	1-2	10~20 1 次/日	口服	腹泻、瘙痒、可逆性转氨酶升高，脱发、皮疹
氯喹	2-4	250 1 次/日	口服	头晕、头痛、皮疹、视网膜毒性、心肌损害，禁用于窦房结功能不全，传导阻滞者

# 常用于 RA 的 DMARDs

药物	起效时间 (个月)	常用剂量 (mg)	给药途径	毒性反应
羟氯喹	2-4	200 1~2 次/日	口服	偶有皮疹、腹泻，罕有视网膜毒性，禁用于窦房结功能不全，传导阻滞者
金诺芬	4-6	3 1~2 次/日	口服	可有口腔炎、皮疹、骨髓抑制、血小板减少、蛋白尿，但发生率低，腹泻常见。
硫唑嘌呤	2-3	50~150 1 次/日	口服	骨髓抑制、偶有肝毒性、早期流感样症状（如发热、胃肠道症状、肝功能异常）
青霉胺	3-6	250~750 1 次/日	口服	皮疹、口腔炎、味觉障碍、蛋白尿、骨髓抑制、偶有严重自身免疫病



### (三) 糖皮质激素(glucocorticoid,GC)

---

- 强大的抗炎作用，可迅速缓解关节炎症状，改善关节功能。在DMARDs起效前发挥“桥梁”作用
- 适用于有关节外症状者或关节炎明显或急性发作者
- GC治疗RA的原则：不需用大剂量时则用小剂量；能短期使用者，不长期使用
- 不良反应：向心性肥胖，痤疮，并发或加重感染，高血压，高血糖，精神症状等



## （四）植物药

---

### 1、雷公藤

雷公藤多甙 10mg~20mg, tid, 饭后服

不良反应：性腺抑制、胃肠道反应、骨髓抑制、可逆性肝酶升高

### 2、白勺总甙

白勺总甙 600mg, bid-tid

不良反应：大便次数增多，轻度纳差等



## 其他治疗

---

1、生物制剂，如抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

(1) infliximab

是TNF- $\alpha$  的单克隆抗体

(2) etanercept

是重组的人可溶性TNF- $\alpha$  受体融合蛋白

2、自体外周血干细胞移植



# 外科疗法

---

- 滑膜切除术
- 人工关节置换术
- 关节融合术
- 其他软组织手术



# 预后

---

- 多数RA患者病程迁延，头2~3年的致残率较高
- 持续高滴度RF阳性、ESR增快、关节外表现者提示预后差
- 影响预后的因素
  - ①疾病的自然病程规律
  - ②治疗的早晚和治疗方案的合理性
- 常见死亡原因
  - 内脏血管炎、感染、淀粉样变性等





## 讲授目的和要求

---

- 1、掌握RA的临床表现、实验室检查、诊断、治疗原则
- 2、熟悉RA的病理改变、鉴别诊断
- 3、了解RA的病因、发病机制



# 复习思考题

---

- 1、RA有哪些临床表现？
- 2、如何诊断类风湿关节炎？
- 3、试述RA的治疗。