

手指骨密度变化在类风湿关节炎早期诊断及预后中的作用研究进展

孙楠 周毅

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,多见于中年女性,我国患病率约为0.32%~0.36%;主要表现为对称性、慢性、进行性多关节炎,是一种慢性多关节的全身破坏性疾病;受累关节以近端指间关节、掌指关节、腕、肘、肩、膝和足趾关节最为多见;主要表现为关节滑膜的慢性炎症、增生,形成血管翳,侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失;早期诊断和治疗可以减少并发症出现,改善患者的生存质量。目前对RA患者的早期诊断十分重视,有研究发现在RA患者发病的6~12月内,患者双手关节周围的骨质即出现了明显的骨量改变,因此手指骨密度(BMD)变化的检测对RA的早期诊断有重要意义,越来越成为研究热点。本文就手指BMD变化在RA患者早期诊断及预后中的作用综述如下。

1 早期RA的概述

关于早期RA的定义一直是风湿病学界争论的问题,2003年欧洲抗风湿病联盟会议提出了非常早期RA和早期RA的定义,将病程少于12周的RA定义为非常早期RA,而病程在12周和2年之间的RA定义为早期RA^[1]。RA的早期诊断非常重要,但难度却相当大。典型病例按美国风湿病学会标准诊断并不困难,但以单关节炎为首发症状的某些不典型、早期RA常被误诊或漏诊。已有不少报道证明此项诊断标准不适合早期RA的诊断,也不能很好判断早期炎性多关节炎的病变进展。从辅助检查角度看,类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和X线检查是RA诊断的重要指标,但RF滴度变化较大,诊断敏感性高而特异性差;RA的骨质破坏在第1年中

快,但在X线发现关节破坏之后又已非早期RA,即RF和X线也都不能作为RA早期诊断的依据^[2]。美国风湿病学会标准诊断RA的7项标准之一是病人双手X线片的变化,发病初期突出表现为指间关节周围的骨质疏松(OP),然而X线片不易检出早期的OP。有研究者运用双能X线吸收法测定RA病人的腰椎和股骨颈的BMD, BMD作为评定OP的金标准^[3-5],但所需的仪器设备费用昂贵,一般基层医院难以承受,不利于普及推广。目前国际上通用的美国风湿病学会1987年RA诊断分类标准是一个以临床表现为主的诊断标准。而早期RA患者症状隐匿,临床表现复杂多变,很多并不典型,仅依靠临床表现诊断有一定困难。因此RA的早期诊断十分困难,易造成误诊、漏诊。寻找早期诊断RA的方法成为当前RA临床研究的热点。

2 RA患者OP的影响因素

最近的一些研究表明,在RA患者发病的6~12月内,患者双手关节周围的骨质即出现了明显的骨量改变,其发生的机理主要为以下几个方面^[6]:①关节炎本身的活动性,研究认为,关节的炎性滑膜释放再吸收炎性因子、如前列腺素 E_2 、破骨细胞激活因子、肿瘤坏死因子、白介素1而使手关节周围的骨量减少,而在身体其他部位的骨质则还没有出现变化,此时进行常规X线检查往往不能发现这些手关节的早期骨质改变^[7,8];②激素治疗;③关节活动受限;④年龄等。但查阅文献有关RA中BMD减低或OP发生的相关性研究报道不尽相同,其中糖皮质激素的治疗对BMD的影响一直是众多学者研究的课题,但研究结果不尽相同;有资料显示,RA患者中糖皮质激素的应用会降低骨量,增加骨折的危险性,但也有资料显示,由于糖皮质激素可以减轻关节炎症,从而阻止由于炎症导致的对骨代谢的影响,认为小剂量糖皮质激素的应用对RA患者的骨骼没有影响,甚至可以防止RA患者的骨破坏^[9]。国内有研究者

采用随机双盲对照试验观察激素治疗6个月老年RA骨质丢失情况,结果显示,应用激素组其BMD较正常组有显著下降,而1年后两组间BMD差异无显著性,表明短期应用糖皮质激素引起的骨质丢失是可逆的^[10]。宋淑菊等^[11]研究发现,随着疾病的活动和病情的严重程度的增加,RA患者BMD值下降,OP的发生率增加,但关节功能的状况对RA患者发生OP的影响要大于年龄的影响。

3 手指BMD在RA早期诊断中的应用

2004年RA诊治指南已将X线检查无破坏性改变而出现OP列为早期诊断的重要依据。很多学者注意到手指间关节BMD减低甚至OP对于RA早期诊断的重要性。1939年有学者最早使用放射吸收法测量RA患者手指BMD变化,1960年逐渐受重视并被更多研究者接受。为减少软组织影响,放射吸收法只能测量前臂、手掌指骨。国内研究成果显示,放射吸收法对第3指骨BMD的测定与双能X线吸收法检查结果一样准确,对骨折风险的预测也类似,其相关性高达87%,而费用为双能X线吸收法费用的1/5^[12]。近10年间发展起来的定量超声测试技术具有无辐射、高敏感度和高准确性等特点,能综合评价骨的弹性和骨的结构,但因无法穿透骨质,关节表面的变化无法检测^[13,14],因此无法应用于检测早期BMD的改变。2002年Harrison等^[15]使用QDA-4500A BMD测量仪对于17位RA患者关节周围BMD历时5年观察认为,早期RA患者特别是起病第1年内,双手第2、3、4指间关节周围出现OP。这与2000年Deodhar等^[16]的研究:男性RA患者第1年手骨质丢失5.26%,女性为2.14%结论基本一致。Jensen等^[17]对72位RA患者进行历时2年的研究,发现1~2年全身骨量丢失平均4%~5%,其中手掌指关节周围的骨量丢失达8%~10%,且患者1年和2年的骨量丢失无明显差异。这与Rosholm等^[18]认为RA多侵犯双手小关节,疾病早期出现关节周围的OP观点一致。

4 手指BMD对于RA预后的预测作用

早期诊断RA的目标在于预测关节侵蚀性改变及病变进展等,对预后不良的患者在治疗上要更积极,尽早联合使用可改变病情的药物或抗炎性细胞因子的拮抗剂,而对关节病变预示温和,病变发展缓慢的患者则采用温和的治疗手段,以减少药物不良反应和医疗费用^[19]。既往预示早期RA的病情进

展,容易发生关节侵蚀性破坏的指标归纳有:肿痛的关节数多,RA阳性或呈高滴度,早期有X线骨侵蚀表现,跖趾关节压痛,抗CCP抗体阳性等。Visser等^[20]对524例首次就诊的早期关节炎患者进行历时2年的追踪观察后,发现患者首次就诊时关节症状持续时间(分6周~6个月和>6个月两个区段),晨僵时间>1小时,关节炎个数>3个,跖趾关节压痛,RF阳性,抗CCP抗体阳性及手或足的骨侵蚀等7个参数与疾病发展密切相关。也有研究显示,前臂远端骨丢失可出现在RA临床表现之前,前臂远端BMD测定较腰椎等部位敏感,更能反映病情活动情况^[21,22],同时可以预测骨折率,评估骨质流失的程度,为疾病预后提供依据。有学者研究认为,RA患者最关键的进展出现在发病的第1年,其中前6个月手BMD改变是预测疾病活动和功能状态的关键^[16]。Deodhar等^[23]为研究早期RA患者手指BMD变化是否可预测关节功能残疾,对40位早期RA患者进行历时5年的研究结果显示,前6个月手骨矿密度含量丢失大于等于1.17g的患者,其关节功能有较差的预后。从而研究者认为早期BMD的改变对于疾病活动及预后是一项十分重要的指标。

随着社会经济的发展和医学科学技术的进步,人们对于生活质量的要求愈来愈高,目前风湿病等慢性疾病仅用死亡率、患病率、缓解率、有效率等传统评价指标已不能真实地反映出患者对疾病治疗的综合反应,不能全面地评判干预措施的效果。于是在20世纪30~40年代,医学领域提出了生命质量(Quality of Life, QOL)的概念,70年代后形成研究热潮,从此QOL成为风湿病等慢性病和肿瘤临床研究必须的评价内容之一。目前在风湿领域最常用的QOL量表有SF-36(SF-36-Item Short Form Health Survey)、诺丁汉健康量表(Nottingham health profile)、质量量表(Quality of Well Being, QWB)、Lee功能清单、健康评估调查表(Health Assessment Questionnaire, HAQ)等。Alenfeld等^[24]对23位女性和18位男性RA进行研究,根据前6个月手的骨量丢失不同分为两组,5年的观察研究结果显示,那些骨质丢失多的患者关节功能预后差,并通过相关性研究得出手指BMD减低与SF-36功能评分呈负相关,与LASTER评分无明显相关。进一步的研究认为增加RA患者OP的危险因素包括:①女性大于50岁,男性大于60岁;②关节炎处于活动期(CPR > 20 mg/L ESR > 20 mm/h);③关节功能状态(Steinbrocker score > 3 HAQ > 1.25)。并建议有上述危险因素的患者应行BMD

检查,以期早期进行干预治疗^[25]。

RA 是一种慢性、进行性多关节受累的全身性疾病;一旦出现关节的破坏,最终导致关节畸形等不可逆改变,严重影响患者的生活质量;因此早期诊断、早期治疗对于 RA 患者十分重要。手指 BMD 检测作为一种低费用、低辐射、高敏感性的检查手段在 RA 早期诊断中极其广阔的应用前景,而且对 RA 患者的预后尤其是在 QOL 中的预测有着重要意义。

【参 考 文 献】

- [1] Highlights of the Annual European Congress of Rheumatology European League Against Rheumatism(EULAR 2003) a Canadian Thought-Leader Perspective[N]. Medscape Rheumatology ,2003-07-30.
- [2] McQueen FM ,Stewart N , Crabbe J , et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. Ann Rheum Dis ,1999 ,58 :156-163.
- [3] 陈丽华,倪立青,朱汉民,等.行经期类风湿关节炎早期病人的骨质疏松.中国骨质疏松杂志,1998,4:10-12.
- [4] Harrison BJ ,Hutchinson CE ,Adams J ,et al. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002 ,61 :1007-1011.
- [5] Iwamoto J ,Takeda T ,Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int , 2002 ,70 :1-8.
- [6] Suzuki Y , Mizushima Y. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Osteoporos Int ,1997 ,7 (Suppl 3) :217-222.
- [7] Foster M , Milligan PJ , Buckland-Wright JC. Cancellous bone changes in the radius of patients with rheumatoid arthritis :a cross-sectional quantitative macroradiographic study. Rheumatology (Oxford) ,2004 ,43 :1150-1157.
- [8] Mawer EB , Hayes ME , Still PE , et al. Evidence for nonrenal synthesis of 1 ,25-dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. J Bone Mineral Res ,1991 ,6 :733-739.
- [9] Sambrook PN ,Jones G. Corticosteroid osteoporosis. Br J Rheumatol , 1995 ,34 :8-12.
- [10] 丁从珠,王红,冯学兵,等.老年性类风湿关节炎强的松治疗与骨密度的研究.中华风湿病学杂志,1999,3:188-189.
- [11] 宋淑菊,马骥良.类风湿关节炎患者的骨质疏松分析.中华内科杂志,2002,41:128-129.
- [12] 苏楠,向青,刘忠厚.放射吸收技术(RA)在骨质疏松诊断中的应用.中国骨质疏松志 2002,8:188-189.
- [13] 任贤平,廖二元,周智广,等.双能 X 线和单光子吸收法定量超声诊断骨质疏松症的比较.中国骨质疏松杂志,1997,3:11-14.
- [14] 郭金明,杨鸿生,圆尾宗司.用超声波法测量跟骨骨密度探讨日本老年性骨质疏松症的诊断价值.中国骨质疏松杂志,1998,4:21-23.
- [15] Harrison BJ ,Hutchinson CE ,Adams J ,et al. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002 ,61 :1007-1011.
- [16] Deodhar AA , Brabyn J , Jones PW , et al. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum ,1995 ,38 :1204-1210.
- [17] Jensen T , Klarlund M , Hansen M. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital X ray radiogrammetry than dual X ray absorptiometry : relationship with disease activity and radiographic outcome. Ann Rheum Dis , 2004 ,63 :15-22.
- [18] Rosholm A , Hyldstrup L , Bæksgaard L , et al. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry. Theoretical background and clinical setting. Osteoporos Int 2001 ,12 :961-969.
- [19] Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis :rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum 2002 ,46 :286-290.
- [20] Visser H , Cessie S , Vos K , et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early :a prediction model for persistent (erisive) arthritis. Arthritis Rheum 2002 ,46 :357-365.
- [21] Hansen M , Florescu A , Stoltenberg M , et al. Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity , functional capacity and cortical steroid treatment. Scand J Rheumatol ,1996 ,25 :367-376.
- [22] Devlin J , Lilley J , Gough A , et al. Clinical associations of dual energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol ,1996 ,35 :1256-1262.
- [23] Deodhar A , Brabyn J , Pande I , et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis , a five year longitudinal study : an outcome measure and a prognostic marker. Ann Rheum Dis ,2003 ,62 :767-770.
- [24] Alenfeld FE , Diessel E , Brezger M , et al. Analyses of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. Osteoporos Int ,2000 ,11 :400-407.
- [25] Lems WF , Dijkmans BA. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis ? Ann Rheum Dis ,1998 ,57 :325-327.

(收稿日期 :2005-12-26)