

· 诊治指南 ·

强直性脊柱炎诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概 述

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎症性疾病,主要侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节,并可伴发关节外表现,严重者可发生脊柱畸形和强直。AS 的患病率在各报道不一,日本本土人为 0.05%~0.2%,我国患病率初步调查为 0.3%左右。本病男女之比约为 2~3:1,女性发病较缓慢且病情较轻。发病年龄通常在 13~31 岁,高峰为 20~30 岁,40 岁以后及 8 岁以前发病者少见。

AS 的病因未明。从流行病学调查发现,遗传和环境因素在本病的发病中发挥作用。已证实,AS 的发病和人类白细胞抗原(HLA)-B27 密切相关,并有明显家族聚集倾向。健康人群的 HLA-B27 阳性率因种族和地区不同差别很大,如欧洲的白种人为 4%~13%,我国为 2%~7%,可是 AS 患者的 HLA-B27 的阳性率在我国患者高达 90%左右。AS 的病理性标志和早期表现之一为骶髂关节炎。脊柱受累晚期的典型表现为“竹节样改变”。外周关节的滑膜炎在组织学上与类风湿关节炎(RA)难以区别。肌腱端病为本病的特征之一。

2 临床表现

本病发病隐袭。患者逐渐出现腰背部或骶髂部疼痛和(或)晨僵,半夜痛醒,翻身困难,晨起或久坐后起立时腰部晨僵明显,但活动后减轻。部分患者有臀部钝痛或骶髂部剧痛,偶尔向周边放射。咳嗽、打喷嚏、突然扭动腰部疼痛可加重。疾病早期臀部疼痛多为一侧呈间断性或交替性疼痛,数月后疼痛多为双侧呈持续性。多数患者随病情进展由腰背向胸、颈部脊椎发展,则出现相应部位疼痛、活动受限或脊柱畸形。

24%~75%的 AS 患者在病初或病程中出现髋关节和外周关节病变,其中膝、踝和肩关节居多,肘及手、足小关节偶有受累。外周关节病变多为非对称性,常只累及少数关节或单关节,下肢大关节的关节炎为本病外周关节炎的特征之一。髋关节和膝以及其他关节的关节炎或关节痛多出现在发病早期,较少或几乎不引起关节破坏和残疾。髋关节受累占 38%~66%,表现为局部疼痛、活动受限、屈曲挛缩及关节强直,其中大多数为双侧,而且 94%的髋部症状起于发病后前 5 年内。发病年龄较小及以外周关节起病者易发生髋关节病变。1/4 的患者在病程中发生眼色素膜炎,单侧或双侧交替,可反复发作甚至可致视力障碍。

本病的全身表现轻微,少数重症者有发热、疲倦、消瘦、贫血或其他器官受累。跖底筋膜炎、跟腱炎和其他部位的肌腱端病在本病常见。神经系统症状来自压迫性脊神经炎或坐骨

神经痛、椎骨骨折或不全脱位以及马尾综合征,后者可引起阳痿、夜间尿失禁、膀胱和直肠感觉迟钝、踝反射消失。极少数患者出现肺上叶纤维化,有时伴有空洞形成而被误认为结核,也可因并发霉菌感染而使病情加剧。主动脉瓣闭锁不全及传导障碍见于 3.5%~10%的患者。AS 可并发 IgA 肾病和淀粉样变性。

3 诊断要点

3.1 临床诊断线索:对本病诊断的主要线索基于患者的症状、体征、关节外表现和家族史。AS 最常见的和特征性的早期主诉为下腰背晨僵和疼痛。由于腰痛是普通人群中极为常见的一种症状,但大多数为机械性非炎性背痛,而本病则为炎性疼痛。2009 年国际 AS 评估工作组(ASAS)炎性背痛专家推荐诊断炎性背痛标准为:以下 5 项中至少满足 4 项:①发病年龄<40 岁;②隐匿起病;③症状活动后好转;④休息时加重;⑤夜间痛(起床后好转)。符合上述 5 项指标中的 4 项,诊断 AS 炎性背痛。其敏感性为 79.6%,特异性为 72.4%。

3.2 体格检查:骶髂关节和椎旁肌肉压痛为本病早期的阳性体征。随病情进展可见腰椎前凸变平,脊柱各个方向活动受限,胸廓扩展范围缩小,颈椎后突。以下几种方法可用于检查骶髂关节压痛或脊柱病变进展情况:①枕壁试验:健康人在立正姿势双足跟紧贴墙根时,后枕部应贴近墙壁而无间隙。而颈僵直和(或)胸椎段畸形后凸者该间隙增大至几厘米以上,致使枕部不能贴壁。②胸廓扩展:在第 4 肋间隙水平测量深吸气 and 深呼气时胸廓扩展范围,两者之差的正常值不小于 2.5 cm,而有肋骨和脊椎广泛受累者则胸廓扩展减少。③ Schober 试验:于双髂后上棘连线中点上方垂直距离 10 cm 处作出标记,然后嘱患者弯腰(保持双膝直立位)测量脊柱最大前屈度,正常移动增加距离在 5 cm 以上,脊柱受累者则增加距离<4 cm。④骨盆按压:患者侧卧,从另一侧按压骨盆可引起骶髂关节疼痛。⑤ Patrick 试验(下肢“4”字试验):患者仰卧,一侧膝屈曲并将足跟放置到对侧伸直的膝上。检查者用一只手手下压屈曲的膝(此时髋关节在屈曲、外展和外旋位),并用另一只手压对侧骨盆,可引出对侧骶髂关节疼痛则视为阳性。有膝或髋关节病变者也不能完成“4”字试验。

3.3 影像学检查:X 线变化具有确定诊断意义。AS 最早的变化发生在骶髂关节。X 线片显示骶髂关节软骨下骨缘模糊,骨质糜烂,关节间隙模糊,骨密度增高及关节融合。通常按 X 线片骶髂关节炎的病变程度分为 5 级:0 级:正常;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:关节融合强直。脊柱的 X 线片表现有椎体骨质疏松和方形变,

椎小关节模糊,椎旁韧带钙化以及骨桥形成。晚期广泛而严重的骨化性骨桥表现称为“竹节样脊柱”。耻骨联合、坐骨结节和肌腱附着点(如跟骨)的骨质糜烂,伴邻近骨质的反应性硬化及绒毛状改变,可出现新骨形成。对于临床早期或可疑病例,可选择 CT 或磁共振成像(MRI)检查,由于 CT 的辐射较普通 X 线大,应仅作为诊断使用,不应反复检查。

3.4 实验室检查:活动期患者可见红细胞沉降率(ESR)增快,C 反应蛋白(CRP)增高,轻度贫血和免疫球蛋白轻度升高。类风湿因子(RF)多为阴性,但 RF 阳性并不排除 AS 的诊断。虽然 AS 患者 HLA-B27 阳性率达 90%左右,但无诊断特异性,因为健康人也有阳性。HLA-B27 阴性患者只要临床表现和影像学检查符合诊断标准,也不能排除 AS 可能。

4 诊断标准

近年来较多用 1984 年修订的 AS 纽约标准。对一些暂时不符合上述标准者,可参考有关脊柱关节病(SpA)的诊断标准,主要包括 Amor、欧洲脊柱关节病研究组(ESSG)和 2009 年 ASAS 推荐的中轴型 SpA 的分类标准,后两者分述如下。

4.1 1984 年修订的 AS 纽约标准:①下腰痛持续至少 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。如患者具备④并分别附加①~③条中的任何 1 条可确诊为 AS。

4.2 ESSG 诊断标准:炎性脊柱痛或非对称性以下肢关节为主的滑膜炎,并附加以下任何 1 项,即:①阳性家族史;②银屑病;③炎性肠病;④关节炎前 1 个月内的尿道炎、宫颈炎或急性腹泻;⑤双侧臀部交替疼痛;⑥肌腱端病;⑦骶髂关节炎。符合者可列入此类进行诊断和治疗,并随访观察。

4.3 2009 年 ASAS 推荐的中轴型 SpA 的分类标准:起病年龄<45 岁和腰痛≥3 个月的患者,加上符合下述中 1 种标准:①影像学提示骶髂关节炎加上≥1 个下述的 SpA 特征;②HLA-B27 阳性加上≥2 个下述的其他 SpA 特征。其中影像学提示骶髂关节炎指的是:①MRI 提示骶髂关节活动性(急性)炎症,高度提示与 SpA 相关的骶髂关节炎或②明确的骶髂关节炎影像学改变(根据 1984 年修订的纽约标准)。

SpA 特征包括:①炎性背痛;②关节炎;③起止点炎(跟腱);④眼葡萄膜炎;⑤指(趾)炎;⑥银屑病;⑦克罗恩病/溃疡性结肠炎;⑧对非甾体抗炎药(NSAIDs)反应良好;⑨ SpA 家族史;⑩ HLA-B27 阳性;⑪ CRP 升高。

5 鉴别诊断

5.1 椎间盘突出:是引起腰背痛的常见原因之一。该病限于脊柱,无疲劳感、消瘦、发热等全身表现,多为急性发病,多只限于腰部疼痛,活动后加重,休息缓解;站立时常有侧曲。触诊在脊柱骨突有 1~2 个触痛扳机点。所有实验室检查均正常。它和 AS 的主要区别可通过 CT、MRI 或椎管造影检查得到确诊。腰部 X 线椎间隙狭窄或前窄后宽或前后等宽;椎体缘后上或下角唇样增生或有游离小骨块;CT 可证实。

5.2 弥漫性特发性骨肥厚(DISH)综合征:发病多在 50 岁以上男性,也有脊椎痛、僵硬感以及逐渐加重的脊柱运动受限。

其临床表现和 X 线所见常与 AS 相似。但是,该病 X 线可见韧带钙化,常累及颈椎和低位胸椎,经常可见连接至少 4 节椎体前外侧的流注形钙化与骨化,而骶髂关节和脊椎骨突关节无侵蚀,晨起僵硬感不加重,ESR 正常及 HLA-B27 阴性。

5.3 髂骨致密性骨炎:多见于中、青年女性,尤其是有多次怀孕、分娩史或从事长期站立职业的女性。主要表现为慢性腰骶部疼痛,劳累后加重,有自限性。临床检查除腰部肌肉紧张外无其他异常。诊断主要依靠前后位 X 线片,典型表现为在髂骨沿骶髂关节之中下 2/3 部位有明显的骨硬化区,呈三角形者尖端向上,密度均匀,不侵犯骶髂关节面,无关节狭窄或糜烂,界限清楚,骶骨侧骨质及关节间隙正常。

5.4 其他:AS 是 SpA 的原型,在诊断时必须与骶髂关节炎相关的其他 SpA 如银屑病关节炎、肠病性关节炎或赖特综合征等相鉴别。此外,脊柱骨关节炎、RA 和结核累及骶髂关节或脊柱时,需进一步根据相关的其他临床特征加以鉴别。

6 治疗目标、方案及原则

6.1 AS 患者治疗目标

①缓解症状和体征:消除或尽可能最大程度地减轻症状,如背痛、晨僵和疲劳。②恢复功能:最大程度地恢复患者身体功能,如脊柱活动度、社会活动能力和工作能力。③防止关节损伤:要防止累及髋、肩、中轴和外周关节的患者的新骨形成、骨质破坏、骨性强直和脊柱变形。④提高患者生活质量:包括社会经济因素、工作、病退、退休等。⑤防止脊柱疾病的并发症:防止脊柱骨折、屈曲性挛缩,特别是颈椎。

6.2 治疗方案及原则

AS 尚无根治方法。但是患者如能及时诊断及合理治疗,可以达到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,缓解疼痛和僵硬,控制或减轻炎症,保持良好的姿势,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的。

6.2.1 非药物治疗

①对患者及其家属进行疾病知识的教育是整个治疗计划中不可缺少的一部分,有助于患者主动参与治疗并与医师的合作。长期计划还应包括患者的社会心理和康复的需要。②劝导患者要合理和坚持进行体育锻炼,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,游泳是很好的有效辅助治疗方法之一。③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,避免促进屈曲畸形的体位。枕头要矮,一旦出现上胸或颈椎受累应停用枕头。④对疼痛或炎性关节或软组织给予必要的物理治疗。⑤建议吸烟者戒烟,患者吸烟是功能预后不良危险因素之一。

6.2.2 药物治疗

6.2.2.1 NSAIDs:可迅速改善患者腰背部疼痛和晨僵,减轻关节肿胀和疼痛及增加活动范围,对早期或晚期 AS 患者的症状治疗都是首选的。其种类繁多,对 AS 的疗效大致相当。

NSAIDs 不良反应中较多见的是胃肠不适,少数可引起溃疡;其他较少见的有心血管疾病如高血压等,可伴头痛、头

晕、肝、肾损伤,血细胞减少、水肿及过敏反应等。医师应针对每例患者的具体情况选用一种 NSAIDs 药物。同时使用 ≥ 2 种的 NSAIDs 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。不管使用何种 NSAIDs,不仅为了达到改善症状的目的,同时希望延缓或控制病情进展,通常建议较长时间持续在相应的药物治疗剂量下使用。要评估某个特定 NSAIDs 是否有效,应持续规则使用同样剂量至少 2 周。如 1 种药物治疗 2~4 周疗效不明显,应改用其他不同类别的 NSAIDs。在用药过程中应监测药物不良反应并及时调整。

6.2.2.2 生物制剂:抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂包括:依那西普(etanercept)、英夫利西单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)。其治疗 AS 已经过多项随机双盲安慰剂对照试验评估,总有效率达 50%~75%。应用方法参照“RA 诊断及治疗指南”,但英夫利西单抗的剂量通常比治疗 RA 用量大。

TNF- α 拮抗剂治疗 6~12 周有效者建议可继续使用。1 种 TNF- α 拮抗剂疗效不满意或不能耐受的患者可能对另 1 种制剂有较好的疗效。但其长期疗效及对 AS 中轴关节 X 线病变的影响,尚待继续研究。研究提示最初的反应好的患者似乎可持续至少 2 年疗效。使用 TNF- α 拮抗剂也可以减少葡萄膜炎的复发频率。虽然建议 TNF- α 拮抗剂仅应用于按照分类标准“诊断明确”的 AS 患者,有研究提示对于临床缺乏放射学典型改变,符合 AS 分类标准中“可能”或 SpA 标准的患者,下列情况下也可选用:已应用 NSAIDs 治疗,但仍有中重度的活动性脊柱病变;尽管使用 NSAIDs 和 1 种其他病情控制药仍有中重度的活动性外周关节炎。

TNF- α 拮抗剂最主要的不良反应为输液反应或注射点反应,从恶心、头痛、瘙痒、眩晕到低血压、呼吸困难、胸痛均可见。其他的不良反应有感染机会增加,包括常见的呼吸道感染和机会感染(如结核),但与安慰剂对比差异无统计学意义。治疗前筛查结核可明显减少 TNF- α 拮抗剂治疗相关的结核发病率,现已成为常规。脱髓鞘病、狼疮样综合征以及充血性心力衰竭的加重也有报道,但发生率很低。用药期间要定期复查血常规、尿常规、肝功能、肾功能等。

6.2.2.3 柳氮磺吡啶:可改善 AS 的关节疼痛、肿胀和发僵,并可降低血清 IgA 水平及其他实验室活动性指标,特别适用于改善 AS 患者的外周关节炎。至今,本品对 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 2.0 g,分 2~3 次口服。剂量增至 3.0 g/d,疗效虽可增加,但不良反应也明显增多。本品起效较慢,通常在用药后 4~6 周。为了增加患者的耐受性。一般以 0.25 g,每日 3 次开始,以后每周递增 0.25 g,直至 1.0 g,每日 2 次,也可根据病情或患者对治疗的反应调整剂量和疗程,维持 1~3 年。为了弥补柳氮磺吡啶起效较慢及抗炎作用欠强的缺点,通常选用 1 种起效快的 NSAIDs 与其并用。本品的不良反应包括消化系统症状、皮疹、血细胞减少、头痛、头晕以及男性精子减少及形态异常(停药可恢复)。磺胺过敏者禁用。

6.2.2.4 糖皮质激素:一般不主张口服或静脉全身应用皮质激素治疗 AS,因其不良反应大,且不能阻止 AS 的病程。顽固

性肌腱端病和持续性滑膜炎可能对局部皮质激素治疗反应好。眼前色素膜炎可以通过扩瞳和激素点眼得到较好控制。对难治性虹膜炎可能需要全身用激素或免疫抑制剂治疗。对全身用药效果不好的顽固性外周关节炎(如膝)积液可行关节腔内注射糖皮质激素治疗,重复注射应间隔 3~4 周,一般不超过 2~3 次/年。同样,对顽固性的骶髂关节痛患者,可选择 CT 引导下的骶髂关节内注射糖皮质激素。类似足跟痛样的肌腱端病也可局部注射糖皮质激素来进行治疗。

6.2.2.5 其他药物:部分男性难治性 AS 患者应用沙利度胺(thalidomide)后,临床症状、ESR 及 CRP 均明显改善。初始剂量 50 mg/晚,每 10~14 d 递增 50 mg,至 150~200 mg/晚维持,国外有用 300 mg/d 维持。用量不足则疗效不佳,停药后症状易迅速复发。本品的不良反应有嗜睡、口渴、血细胞下降、肝酶增高、镜下血尿及指端麻刺感等。因此在用药初期应定期查血常规、尿常规和肝功能、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。对上述治疗缺乏疗效的患者,AS 外周关节受累者可使用甲氨蝶呤和抗风湿植物药(参见 RA 诊断及治疗指南)等,但它们对中轴关节病变的疗效不确定,还需进一步研究。

6.2.3 外科治疗

髋关节受累引起的关节间隙狭窄、强直和畸形是本病致残的主要原因。人工全髋关节置换术是最佳选择。置换术后绝大多数患者的关节痛得到控制,部分患者的功能恢复正常或接近正常,置入关节的寿命 90%达 10 年以上。

7 病程和预后

应强调指出的是,本病在临床上表现的轻重程度差异较大,有的患者病情反复持续进展,有的长期处于相对稳定状态。仅局部受累的轻度 AS 患者可以保持几乎全部的功能和就业能力。然而,部分患者会发展成严重的骨骼活动受限或危及生命的肌肉骨骼外并发症。疾病活动度通常存在个体差异。症状通常持续几十年。少数可出现疾病活动的“平息(burn-out)”期,并随后达到长期缓解。一项由美国、加拿大和欧洲 10 个国家 AS 患者参与的问卷调查评价了 AS 活动性与妊娠的关系,没有发现疾病活动性对生育、妊娠结局或新生儿有不利影响。AS 罹患淋巴瘤的风险似乎没有显著增加。

研究证明有多个指标对判断 AS 的预后有帮助价值,包括:髋关节炎;腊肠样指或趾;NSAIDs 疗效差;ESR 升高(>30 mm/h);腰椎活动度受限;寡关节炎和发病年龄 <16 岁。其他一些因素也可能与 AS 患者预后不良相关,如吸烟、进行性加重的放射学改变、活动性病变(由疾病活动指数评定)、功能障碍(自我报告评估)、受教育程度较低、存在其他与 SpA 相关的疾病(例如银屑病、炎症性肠病)、男性、有葡萄膜炎病史和各种涉及动柔度(能够快速、反复弯曲、扭转和伸展)或身体震动的职业活动(如驾驶卡车或操作重型设备)。另外诊断延迟、治疗不及时和不合理,以及不坚持长期功能锻炼者预后差。应强调应在专科医师指导下长期随访。

(收稿日期:2010-07-07)

(本文编辑:臧长海)