

·综述·

幼年型类风湿关节炎诊治进展

赵瑜 综述, 曹兰芳 审校

(上海第二医科大学附属仁济医院儿科, 上海 200001)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)02-0180-04

幼年型类风湿性关节炎(Juvenile Rheumatoid Arthritis, JRA)是小儿时期常见的以关节滑膜炎为主的全身性结缔组织病。其发病机制十分复杂,可能与免疫、感染、遗传等多种因素有关。国际上因术语命名的不同,其分类及诊断标准尚未统一,目前有以“幼年型特发性关节炎”(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)进行分类诊断的趋势。而治疗方面趋向早期应用改变病程的药物。本文综述 JRA 病因、发病机制、分类诊断及临床治疗的研究进展状况。

1 病因与发病机制

1.1 免疫因素

免疫调节异常被认为在 JRA 发病机制方面起重要作用。类风湿因子(RF)是抗人变性 IgG 的 Fc 段的一种自身抗体,多数学者认为 RF 及其免疫复合物参与滑膜和软骨组织的慢性类风湿性免疫炎症反应,与类风湿血管炎、内脏损害、皮下结节的形成以及关节骨质破坏有关^[1],但其确切的致病机制仍需进一步研究探讨。

另外,许多细胞因子参与 JRA 的发病,如 IL-1, 6, 8 等在活动期 JRA 患儿血清中升高^[2],这些细胞因子能激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,产生更多的细胞因子以及自身抗体,导致机体免疫功能紊乱;促进滑膜成纤维母细胞增生,激活破骨细胞,导致骨质吸收与骨质疏松;吸引大量炎症细胞到达关节滑膜,并与这些炎症细胞相互作用,参与滑膜液的急性炎症反应和滑膜内慢性免疫增殖反应。

1.2 感染因素

儿童时期支原体和病毒感染可以引起关节炎。

近年来对人类细小病毒 B₁₉与 JRA 发病的关系进行了较多的研究,JRA 患儿血清中 B₁₉病毒抗体阳性,而补体水平下降,提示 B₁₉病毒通过其免疫复合物激活补体参与了疾病的形成。另外,B₁₉病毒的感染还可能加重多关节型 JRA 患儿的病情,使其成为难治性 JRA^[3]。B₁₉病毒 DNA 已从关节滑膜中检出,至于其以何种形式存在尚不十分清楚,有待于进一步研究证实^[4]。

1.3 遗传因素

JRA 的发病机率与人类白细胞抗原(HLA)有关,尤其是 HLA II 类区域的一些等位基因。Prahallad 等^[5]对 13 对同性别双胞胎 JRA 患儿进行研究,发现每对双胞胎发病时的类型和疾病经过完全相同,其中 11 对单卵双生的患儿其 HLA-DR 类型完全相同。Fernandez 等^[6]的研究显示 HLA-DRB1 * 1301 和 DQB1 * 0603 与持续性少关节型 JRA 高度连锁,DPB1 * 0301 与类风湿因子阴性多关节型 JRA 显著相关,从而证实了 JRA 的遗传基础。

2 分类

儿童关节炎在美国称为“幼年型类风湿性关节炎”(JRA),在欧洲称为“幼年型慢性关节炎”(Juvenile Chronic Arthritis, JCA)。由于术语命名的不同,在研究儿童关节炎亚型分类及制定诊断标准时出现了一些分歧,为了便于儿科风湿病学家之间的交流,国际风湿病学协会(ILAR)用“幼年型特发性关节炎”(JIA)来命名所有儿童时期出现的原因不明的关节炎。ILAR 规定 JIA 发病在 16 岁以下,关节炎症状持续 6 周以上,并根据临床表现及疾病经过将 JIA 分为 7 个亚型^[7],与以往的分类标准作比

[收稿日期] 2002-06-26; [修回日期] 2002-10-11
[作者简介] 赵瑜(1978-),女,硕士研究生。

较^[8]。

2.1 全身型关节炎

这是一类有潜在致命性的严重 JIA, 患儿有关节炎症状及发热, 发热可以和关节症状同时出现, 也可先于关节症状, 并伴有以下 1 种或 1 种以上症状: 皮疹、全身性淋巴结肿大、肝或脾肿大、浆膜炎。I-LAR 对此型的诊断标准与以往全身型 JRA 的诊断标准差别不大。

2.2 少关节型

少关节型 JIA 指发病后前 6 个月累及 4 个以下关节, 与少关节型 JRA 不同的是: JIA 将此类型分为两个亚类, 即持续性少关节型和扩展型性少关节型。前者指整个疾病过程中仅累及 4 个或 4 个以下关节, 后者指发病 6 个月后累及关节数为 5 个或 5 个以上。少关节型 JIA 的排除诊断包括: ①银屑病家族史; ②RF(+) 患者; ③HLA-B27(+) 的男孩, 其关节症状出现在 8 岁以后; ④有全身症状者。少关节型 JRA 的排除诊断包括: ①银屑病关节炎; ②强直性脊柱炎; ③有全身症状者; ④与 HLA-B27 阳性相关的其它风湿性疾病; ⑤RH(+) 患者。

2.3 RF(-) 多关节型

该类型患儿发病后前 6 个月累及 5 个或 5 个以上关节, 且类风湿因子(RF)检测为阴性, 排除那些符合全身型 JIA 的患者及 RF 阳性的患者。此型可以在儿童各个年龄段发病, 疾病的严重程度差异很大, 年龄较小(2~3 岁)者易出现关节侵蚀, 其他年龄的患儿病情较平缓。

2.4 RF(+) 多关节型

患儿发病后前 6 个月累及 5 个或 5 个以上关节, RF 测试每 3 个月 1 次至少两次为阳性, 除外 RF 阴性以及符合全身型 JIA 的患者。该类型约占全部多关节型 JIA 的 10%, 多发于青春期女性。

以上两种多关节型 JIA, 实际上将多关节型 JRA 按照 RF 分为两类。

2.5 银屑病性幼年特发性关节炎

银屑病性幼年特发性关节炎指既有关节炎又有银屑病, 或是具有关节炎及以下至少两种症状: ①指(趾)炎; ②指甲缺损或剥离; ③一级亲属患有银屑病, 排除 RF(+) 及符合全身型 JIA 的患者。此标准与以往的银屑病关节炎诊断标准不同之处在于, 后者要求关节炎出现在 16 岁以前及有典型的银屑病或关节炎伴有以下至少 3 种症状: ①指(趾)炎; ②指甲缺损; ③牛皮癣样皮疹; ④银屑病家族史。

2.6 起止点炎相关的关节炎

这一类关节炎的诊断标准包括有关节症状及起

止点炎(肌腱或肌肉在骨上附着处的炎症), 或是关节或起止点炎伴以下至少 2 项症状: ①骶髂关节触疼和(或)炎性脊柱痛; ②HLA-B27(+); ③家族中患 HLA-B27 相关的疾病; ④前葡萄膜炎伴有红、痛、畏光; ⑤8 岁以后出现关节炎的男孩。排除有银屑病家族史的患者及符合全身型 JIA 的患者。此标准与 ESSG 的脊柱关节炎诊断标准相比较, 后者指脊柱痛或以下肢为主、不对称的滑膜炎伴 1 个或 1 个以上以下条件: ①银屑病家族史或炎性肠病家族史; ②关节症状之前 1 个月内出现尿道炎、宫颈炎或急性腹泻; ③左右臀部交替性疼痛; ④起止点炎; ⑤骶髂关节炎。

2.7 其他

所有发病在 16 岁以下, 关节症状持续 6 周以上, 但又不符合以上 6 个类型中任何一型, 或符合两个或更多以上类型的 JIA 患儿被列为“其他”, 实际上这一类型的 JIA 患儿不能被分类。相信随着诊断标准的改进, 不能分类的 JIA 患儿会越来越少。

3 诊断

JRA 的诊断主要依靠临床表现, 并排除其他原因引起的关节炎。关节炎是 JRA 诊断标准中必不可少的一项, 除有关节痛、肿胀、活动受限等症状外, 仍需影像学提供关节炎症的客观依据。超声及核磁共振对关节积液很敏感, 后者还能显示关节骨质改变及滑膜增生, 是判断是否存在关节炎的最灵敏的方法^[9]。

其他的实验室检查无特异性, 只在排除诊断及 JRA 分类中有帮助。血沉增快及 C-反应蛋白阳性可作为疾病活动期炎症反应的可靠指征。RF 阳性对 JRA 诊断没有特异性, 且因检测方式不同, 国内外报道的阳性率也不一致, 但可以作为一项临床指标, 辅助诊断和评估病情。随着免疫学技术的发展, 近年来开展了对隐匿性 IgM 类 RF(HIgM-RF) 的研究, 结果显示 HIgM-RF 滴度在 JRA 活动期明显升高^[10], 且在各个亚型中均存在, 故测定 HIgM-RF 能提高 JRA 中 RF 的检出率。另外, 运用聚合酶链反应技术(PCR)检测患儿 HLA 分型, 对预测疾病类型有很大帮助。

4 治疗

JRA 的治疗以消炎、止痛, 缓解临床症状为目的。治疗 JRA 的药物分为非甾体类抗炎药

(NSAID), 改变病情药物(DMARD)以及皮质激素与免疫抑制剂类药物。

NSAID 因具有解热、镇痛、消炎作用, 作为一线药物应用于早期 JRA, 首选阿司匹林, 其他还有布洛芬、萘普生等。传统的 NSAID 药物有可能导致严重的胃肠道副作用(如出血和梗塞), 目前研制的选择性环加氧酶-2(COX-2)抑制剂能大大减少这些副作用的发生率, 有望在 JRA 的治疗中得到广泛应用。

少数患儿服用 NSAID 后病情可得到很好的控制, 但多数需使用 DMARD 以控制病情。目前治疗 JRA 研究最多、疗效肯定的 DMARD 是甲氨喋呤(MTX)。1992 年由 Giannin 等^[11]公布的一项国际随机双盲研究表明, MTX 是至今被儿科风湿病小组测试的最强的抗炎药物。低剂量 MTX 每周 15~20 mg/m² 对耐药(耐 NSAID)JRA, 尤其是扩展性少关节型 JRA 患儿有很好疗效^[12]。Wallace^[13]研究表明, MTX 空腹服用吸收最好, 一般口服 MTX 每周 10~15 mg/m², 平均 13 个月达到疾病缓解。小儿对 MTX 耐受较成人好, 副作用少。

糖皮质激素具有抗炎、抗免疫作用, 且起效快, 可以在 DMARD 起效之前减轻或缓解患儿临床症状, 但它不能阻止 JRA 破坏性病变, 而且长期应用副作用超过其治疗作用。现在关节腔内注射激素即安全, 又减少了全身用药的副作用, 主要应用于少关节型 JRA^[14]。

另外, 对于长期处于疾病活动期, 出现关节破坏, 可能致残、致死的难治性 JRA, 环磷酰胺(CTX)、环孢霉素 A(CyA)等免疫抑制剂疗效显著。

Wallace 等^[15]对 4 例难治性全身型 JRA 患儿每月用 CT 500~1000 mg/m² 加甲强龙(30 mg/kg, 最大不超过 1 g)静脉冲击治疗 12~20 次后, 4 例患儿症状均有改善且全部停用激素, 其中 3 例达到疾病缓解。但 CTX 有潜在的致肿瘤和损害性腺等严重副作用, 故应谨慎使用。CyA 具有较强的免疫调节作用和抗炎作用, Reiff 等^[16]对 17 例难治性 JRA 平均每天给 CyA 3.2 mg/kg, 6~42 月(平均 16 月)后, 91% 全身型患儿退热, 70% 患儿关节肿胀数目减少, 78% 患儿激素减量, 甚至停用。CyA 主要副作用是对肾脏的影响, Reiff 等建议治疗初使用 CyA 每天 2.5~3 mg/kg, 一旦血肌酐超过正常值 30%, 再进一步减少 CyA 的总量, 即可以保护肾功能, 又能保证疗效。

生物制品如 γ -干扰素能抑制免疫细胞的活性状态, 被认为是治疗 JRA 较有前途的疗法^[17]。另外, 基因疗法被主张应用于具有致残、致死性的难治

性 JRA 患儿^[18]。

5 结束语

JRA 是一组原因不明的异质性疾病, 其病因和发病机制至今尚不十分清楚, 可能是在感染及环境因素影响下, 易感个体出现免疫功能紊乱, 自身抗体与自身抗原形成免疫复合物沉积于组织, 引起病理改变。正确的诊断和分类对 JRA 患儿的治疗和预后都很重要。目前 JRA 的治疗已趋向早期使用改变病情药物, 以阻止病变发展, 延长缓解期, 改善预后。

【参考文献】

- [1] Bhardwaj A, Aggarwal A, Agarwal V, et al. Role of IgM & IgA rheumatoid factors in complement activation in patients with juvenile rheumatoid arthritis [J]. Indian J Med Res, 2000, 111(3): 103-109.
- [2] Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, et al. Cytokine levels in serum of patients with JRA [J]. Clin-Rheumatol, 2001, 20(1): 30-35.
- [3] Mimori A, Misaki Y, Hachiya T, et al. Prevalence of antihuman parvovirus B₁₉ antibodies in patients with refractory rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 1994, 14(3): 87-90.
- [4] Soderlund M, Von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of parvovirus B₁₉ DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy [J]. Lancet, 1997, 349(9058): 1063-1065.
- [5] Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, et al. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(11): 2611-2612.
- [6] Fernandez-Vina MA, Fink CW, Stastny P. HLA antigens in juvenile arthritis. Pauciarticular and polyarticular juvenile arthritis are immunogenetically distinct [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(12): 1787-1794.
- [7] Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 [J]. J Rheumatol, 1998, 25(10): 1991-1994.
- [8] Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2000, 27(4): 1069-1072.
- [9] Lamer S, Sebag GH. MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis [J]. Eur-J-Radiol, 2000, 33(2): 85-93.
- [10] Ince A, Akhter IM, Moore TL, et al. Hidden 19s IgM rheumatoid factors in Turkish patients with juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1998, 25(1): 190-192.
- [11] Giannin EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S. A-U. S. S. R double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric

- Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(16): 1043-1049.
- [12] Woo P, Southwood TR, Frieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8): 1849-1857.
- [13] Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatoid diseases [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(3): 381-389.
- [14] Breit W, Frosch M, Meyer U. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in JCA [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(11): 2696-2702.
- [15] Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous puls cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(10): 1852-1853.
- [16] Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(12): 2436-2443.
- [17] Coto C, Varela G, Hernandez V, et al. Use of recombinant interferon gamma in pediatric patients with advanced juvenile chronic arthritis [J]. *Biotherapy*, 1998, 11(1): 15-20.
- [18] Londino AV, Rothman D, Robbins PD, et al. Gene therapy for juvenile rheumatoid arthritis [J]? *J Rheumatol*, 2000, 27(suppl): 53-55.
- (本文编辑:俞燕)

(上接第179页)

- [11] Newberger JW, Burns JC, Beiser AS, et al. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome [J]. *Circulation*, 1991, 84(2): 625-631.
- [12] Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 1991, 119(4): 557-561.
- [13] 马廉, 冉隆瑞, 周太光, 等. 川崎病与血脂代谢 [J]. *实用儿科临床杂志*, 1994, 9(3): 173-175.
- [14] Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1095-1099.
- [15] Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of post-coronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis [J]. *Pediatr Cardiol*, 2001, 22(2): 138-142.
- (本文编辑:俞燕)