

# 中轴型脊柱关节炎达标治疗及磁共振检查应用价值的研究进展

纵何香 徐胜前

[关键词] 中轴型脊柱关节炎; 达标治疗; 磁共振

中轴型脊柱关节炎(axSpA)是一组以中轴关节及其周围组织慢性进展性炎症为特征的疾病,在疾病后期可引起脊柱或受累关节强直畸形,常导致终身残疾。2012 年国际工作组提出的 axSpA 治疗目标和推荐意见<sup>[1]</sup>及其 2017 年修订版<sup>[2]</sup>均认为 axSpA 达标治疗的目标为肌肉、骨骼和关节外表现的临床缓解或疾病停止活动,推荐采用 C 反应蛋白(CRP)及强直性脊柱炎疾病活动性评分(ASDAS)对患者进行评估,此外,磁共振(MRI)检查结果也是评价 axSpA 治疗效果的重要因素。本文对近年来 axSpA 达标治疗及 MRI 检查在其中应用价值的研究进展作一综述。

## 一、axSpA 概述

脊柱关节炎(SpA)是一种慢性炎症性风湿性疾病,根据患者的临床表现,分为 axSpA 和外周型 SpA(pSpA),二者概念之间存在部分重叠。

放射学骶髂关节炎一直是被广泛接受的改良纽约强直性脊柱炎(AS)标准<sup>[3]</sup>的必备条件,然而,放射学改变可能反映的是结构损伤,而不是炎症本身,后者可能更容易被 MRI 发现,这通常比放射学骶髂炎提前几年出现<sup>[4]</sup>。2009 年国际脊柱关节炎协会(ASAS)发布了 axSpA 分类标准<sup>[4]</sup>;axSpA 不仅包括符合 AS 1984 年纽约标准中关于中轴型炎症特征的患者,同时也包括放射学阴性的 axSpA(nr-axSpA)患者,即骶髂关节放射学无改变,MRI 可发现骨髓水肿或骨炎、滑膜炎等早期炎症活动性损伤的 axSpA 或人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)阳性的患者<sup>[5]</sup>。

## 二、SpA 达标治疗概念的提出

达标治疗的理念近年来逐渐被广泛推广,通过严格控制对疾病的管理起积极作用<sup>[6]</sup>。随着对达标治疗概念的深入理解,SpA 的达标治疗也逐渐引起人们重视,SpA 患者既有炎症又有新骨形成,其治疗目标是维持身体功能、控制疾病活动及预防影像学进展。与类风湿关节炎(RA)成熟的达标治疗推荐相比,SpA 达标治疗的流行病学数据较少,目前关于 axSpA 管理的建议是监测疾病活动并相应地调整治疗。其实早在 2009 年,德

国 Sieper 等<sup>[7]</sup>在 ASAS 推荐指南中对 AS 的治疗目标就有论述,但是一直到 2012 年国际工作组才提出了 SpA[包含 axSpA、pSpA 及银屑病性关节炎(PsA)]的治疗目标和推荐<sup>[1]</sup>,且采纳的等级较低。2016 年起国际工作组对 2012 年的版本进行了修订和更新,提出了 SpA 达标治疗的 5 项首要原则和 11 项达标治疗推荐<sup>[2]</sup>。但目前国内外尚缺乏关于 axSpA 达标治疗现状及其影响因素的研究。

## 三、SpA 达标治疗 2017 年国际工作组推荐的主要内容

2017 年国际工作组更新的 SpA 达标治疗的 5 项首要原则包括:(1)应由风湿科医生和患者协商决定治疗目标;(2)SpA 和 PsA 通常是多系统受累的全身性疾病,其骨骼肌肉和关节外受累应有风湿科医生和其他专科医生(如皮肤科、消化科及眼科)协作进行治疗;(3)可通过控制症状、预防结构性破坏、恢复或保留关节功能、避免药物的不良反应及尽可能减少合并疾病而实现 SpA 和(或)PsA 的主要治疗目标——尽可能提高患者长期健康相关的生活质量;(4)达成上述目标的关键是消除炎症;(5)通过评价疾病活动度而调整治疗方案的目标治疗有助于优化短期和(或)长期的预后<sup>[2]</sup>。

SpA 的治疗目标应是肌肉、骨骼(关节炎、指炎、附着点炎、中轴病变)和关节外表现的临床缓解或达到非疾病活动性状态,即不存在明显疾病活动性的临床和实验室证据,可以将低疾病活动度或最小疾病活动度作为备选的治疗目标。疾病活动度应基于临床症状、体征及急性期反应物——C 反应蛋白(CRP)进行评估,AS 患者疾病活动评分(ASDAS)是 axSpA 首选的疾病活动评估方法。除临床评估和实验室指标检测外,在临床管理中还需要考虑参考影像学检查结果<sup>[2]</sup>。

## 四、MRI 在 SpA 中的应用

一直以来,影像学在 SpA 的诊断和分类中起关键作用,尤其是在缺乏特定临床症状时,如放射学骶髂关节炎是国际公认的修订纽约 AS 诊断标准的重要组成部分<sup>[3]</sup>。在过去 10 年中,SpA 的成像领域取得了重大进展,目前有各种不同的成像方式可用于诊断和监测 axSpA 和 pSpA,并预测其结构损伤和治疗后反应。然而,传统的 X 线技术只能观察到炎症后期的结构改变,MRI 则可检查出在 X 线发现骶髂关节炎几年前就已经存在的早期炎症变化,因此在 SpA 的疾病早期,尽管无明确的放射学改变,仍可采用 MRI 检查骶髂关节的活动性炎症<sup>[8]</sup>。同时越来越多的证据强调早期发现在 axSpA 治疗中的重要性,如今

MRI 检查结果已被纳入 axSpA 和 pSpA 的 ASAS 分类标准<sup>[4,9]</sup>。

2015 年欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 工作组提出了在 SpA 诊断和管理中使用影像学技术的 10 条建议<sup>[10]</sup>, 在 axSpA 的诊断、活动度监测、严重程度预测、疗效预测等方面, MRI 均有重要应用。在诊断 axSpA 时, 尽管推荐将 X 线作为诊断骶髂关节炎首选的检测方法, 但在某些特殊人群 (如年轻患者及症状出现时间短的患者) 中, 采用 MRI 对骶髂关节进行检查可作为诊断骶髂关节炎首选成像方法的备选方案, 若根据临床特征及 X 线检查结果无法确诊 axSpA, 且依然疑似 axSpA, 则推荐采用 MRI 对骶髂关节进行检查。在行 MRI 检查时, 需考虑到活动性炎症性损伤 (主要为骨髓水肿) 和结构损伤 (如骨侵蚀、新骨形成、硬化剂脂肪浸润)。在活动度监测方面, 可采用 MRI 对骶髂关节和 (或) 脊柱进行检查, 以评估 axSpA 活动度。MRI 检查出椎角炎性损害和脂肪病变可用于预测韧带骨赘的放射学进展, 从而预测疾病严重程度。而 MRI 检查出广泛的炎症反应 (骨髓水肿), 尤其是在 AS 患者的脊柱中, 可作为肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  拮抗剂对 axSpA 临床反应较好的预测因子。因此, 除临床检查及 CRP 之外, MRI 可用于辅助决定是否应开始抗 TNF- $\alpha$  治疗。

### 五、MRI 在 axSpA 达标治疗中的应用价值

控制症状和预防结构性破坏是 axSpA 患者达标治疗的主要目标之一, 而消除炎症是使其实现的关键, 因此, 消除 MRI 检测的活动性炎症即骨髓水肿可作为实现影像学缓解的重要标志。有关 RA 的研究表明, 达到临床缓解标准的 RA 患者仍然存在亚临床炎症, 这种亚临床炎症的存在仍然可能导致后续的结构性损伤的发生和进展。Brown 等<sup>[11]</sup>的研究结果显示, 大多数临床和实验室检查结果正常且满足缓解标准的 RA 患者仍存在影像学可检测到的滑膜炎, 表明“亚临床炎症”在 RA 中确实存在, 即患者达到临床缓解但影像学未缓解。Brown 等<sup>[12]</sup>后续对 102 例获得临床缓解期的 RA 患者进行 1 年的随访研究发现, 影像学技术检测到的亚临床炎症解释了正在接受常规治疗的临床缓解期 RA 患者的关节结构性恶化, 这一发现强调了影像学检查在准确评价疾病状态和预测结构性结局中的作用。为了探讨 SpA 是否同样存在亚临床炎症, 吴颖等<sup>[13]</sup>进行了一项横断面研究, 调查了处于缓解期的 axSpA 患者骶髂关节 MRI 检查的骨髓水肿情况, 结果显示, 87 例 axSpA 患者中有 60 例 (69.0%) 达到 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数 (BASDAI) 缓解标准, 其中 40 例 (66.7%) 存在骶髂关节骨髓水肿表现; 75 例 axSpA 患者中有 12 例 (16.0%) 达到基于 CRP 计算的强直性脊柱炎疾病活动评价积分 (ASDASp) 缓解标准, 其中 4 例 (33.3%) 存在骶髂关节骨髓水肿表现, 提示临床处于缓解期的 axSpA 患者 MRI 检查存在骨髓水肿的比例占 1/3 ~ 2/3, 证实了 SpA 与 RA 一样也同样存在“亚临床炎症”。

关于 MRI 检查结果中的炎症是否与 AS 的结构损伤有关尚无定论。研究表明, SpA 的炎症与新骨形成确实密切相关。Chiochanwisawakit 等<sup>[14]</sup>的研究结果支持急性炎症病变通过脂肪沉积过程演变为新骨的假设。为了更有效地抑制 AS 的结构损伤-新骨形成, 可能需要更早抑制炎症, 尤其是抑制 MRI 检查中的骨髓水肿即达到影像学缓解。Maksymowych 等<sup>[15]</sup>的研究

发现, 新骨形成更可能发生在晚期炎症性病变中, 并通过脂肪化生过程进行, 提示疾病治疗的机会窗存在, 因此, 清除 axSpA 患者 MRI 检查中的炎症 (尤其是急性骨髓水肿) 即达到影像学缓解非常重要。

axSpA 发展至晚期多由于结构破坏和骨性强直而致残, 因此, 早期诊断和规范化治疗十分重要, 尽管目前国内外在 axSpA 达标治疗现状方面的研究尚少, 但随着 axSpA 达标治疗概念的逐步完善, 将在指导 axSpA 治疗和提高疗效方面起关键作用。

### 参考文献

- [1] Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (1): 6-16.
- [2] Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis; especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (1): 3-17.
- [3] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27 (4): 361-368.
- [4] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (6): 777-783.
- [5] Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (3): 543-551.
- [6] 徐胜前, 黄烽. 强直性脊柱炎的达标治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53 (11): 841-843.
- [7] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (6): 1-44.
- [8] Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 1995, 194 (2): 529-536.
- [9] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (1): 25-31.
- [10] Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (7): 1327-1339.
- [11] Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (12): 3761-3773.
- [12] Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 58 (10): 2958-2967.
- [13] 吴颖, 徐胜前, 齐娜, 等. 缓解期中轴型脊柱关节病患者亚临床炎症发生情况的分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (5): 354-357.
- [14] Chiochanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (8): 2215-2225.
- [15] Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 (1): 23-28.

(收稿日期: 2019-08-29)

(本文编辑: 周三凤)