

2010年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读

吕 芳, 李兴福

(山东大学齐鲁医院风湿科, 山东 济南 250012)

关键词: 类风湿关节炎; 诊断; 标准

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1671-2870(2010)04-0307-04

2009年10月在美国费城召开的第75次美国风湿病学年会上,英国利兹大学 Paul Emery 教授等公布了美国风湿病学会(ACR)联合欧洲抗风湿病联盟(EULAR)新的类风湿关节炎(RA)分类标准(以下简称 ACR/EULAR 2010 标准)。

新标准的重大改进内容

与 ACR 1987 年 RA 分类标准相比, ACR/EULAR 2010 标准有重大改进。新的诊断标准首先以受累关节多寡作为主要指标, 关节炎需经超声(US)或磁共振成像(MRI)证实, 并排除了其他疾病所致为前提; 新增了抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)检测, 并重视其和类风湿因子(RF)在 RA 诊断中的作用; 把急性时相反应物 C 反应蛋白(CRP)和血沉(ESR)增高以及炎症持续 6 周作为参考条件之一; 废除了原标准中的晨僵、皮下结节、对称性关节炎和双手 X 线平片改变 4 项。新标准可对 1 个以上的关节炎进行早期诊断, 因此能及时应用改善病情的抗风湿药物(DMARDs)和生物制剂治疗, 可提高疗效并改变 RA 的预后。但新标准尚有待于大量的临床实践验证。

ACR 1987 年 RA 分类标准的背景、作用及不足

目前, 全球使用的 ACR1987 年 RA 分类标准是由 9 名亚委员会委员和另外 32 名来自美国大学或私人诊所的风湿病学专家, 对 262 例 RA 和等量其他疾病为对照组进行平均 7 年的研究而产生。其对照组构成: 骨关节炎为 32%, 系统性红斑狼疮为 20%, 银屑病关节炎为 4%, 其他如纤维肌痛等为 40%。ACR 1987 年标准是 RA 的分类标准而非诊断标准。ACR 1987 年 RA 分类标准包括“持续 6 周

以上的炎症临床表现, 晨僵大于 60 min/d; 3 个以上关节区肿痛; 至少累及腕、掌指或近端指关节之一; 对称性关节受累; 皮下结节, RF 阳性, 双手 X 线典型改变。符合其中 4 条或 4 条以上可诊断 RA”。这一标准在过去近 30 年的实践中为全球所承认, 特别是在 RA 流行病学调查区分 RA 或非 RA 中发挥了重大作用。ACR 1987 年标准对于非早期 RA 诊断的特异度和灵敏度都令人满意。实际上对于多关节肿痛及双手畸形等典型表现的 RA 患者诊断并不难, 并不需要逐条对照分类标准进行判断, 而早期确定哪些关节炎是 RA 才是人们需要的诊断标准。随着基础和临床研究的进展, 发现尽早使用 DMARDs 和生物制剂可改善 RA 预后, ACR 1987 年标准显然不能满足人们对早期 RA 诊断的需求。

ACR 1987 年 RA 分类标准问世以来, 人们对 RA 的病因学、病理生理和发展规律有了深入的了解。即遗传素质的个体在一定外在条件下, 从正常(或)无症状阶段→临床前阶段→可能的未分化关节炎阶段→未分化关节炎阶段, 最终发展成 RA。在 RA 有临床症状之前已存在生物标志, 如 ACPA、RF 阳性, 炎性细胞因子表达增加, 和某些遗传基因的异常表达等。然后进入可能的未分化早期关节炎阶段, 最终只有部分发展为持续性进展的侵蚀性关节炎, 即 RA。在实验诊断方面, 除过去的 RF 外, 发展并经历了抗 RA33 抗体、抗角蛋白抗体、抗核周因子抗体, 以及目前得到公认的 ACPA 具有较好的灵敏度和很高的特异度^[1]。过去的 30 多年, 影像学检查技术有了长足的发展, 如单光子发射计算机断层成像术、电子计算机 X 线断层扫描技术、MRI、US 及彩色多普勒超声等已日益增多地被用于关节检查。特别是 MRI 和 US 不仅可早期检测到 RA 关节的骨侵蚀, 还可观察到骨水肿、软骨破坏和关节滑膜炎等, 比关节 X 线平片检查更有意义^[2]。在 RA

治疗方面,来氟米特等新的 DMARDs 已成功地用于临床,特别是生物制剂如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)拮抗剂、抗白介素-6,白介素-1受体拮抗剂以及抗 CD-20 单克隆抗体等提高了治疗效果。大量的临床研究证实部分 RA 在早期就可发生不可逆的骨质侵蚀。因此人们对 RA 治疗的观念也发生了变化,即强调早期使用 DMARDs 治疗,疾病可以得到有效控制而避免残废,即所谓的“窗口期治疗”。后来的一些试验证明,早期使用 TNF 拮抗剂和甲氨蝶呤治疗 1 年后停药,患者仍可维持疾病缓解状态。已经发表的数个使用 TNF 拮抗剂治疗 RA 的试验如 Quinn、BeSt、Saleem 等均证明早期使用 TNF 拮抗剂 1 年可以有效控制病情,并且停药后疗效可以持续^[3]。早期治疗、个体化的治疗方案是提高疗效、改善预后的关键所在。这是对 RA 的诊断提出新的要求,即制订早期 RA 的诊断标准。

ACR 1987 年 RA 分类标准的可靠性曾被进一步验证。Emery 等在 1999 年的研究结果显示,关节炎病史小于 12 周者只有 51% 满足 ACR 1987 年 RA 分类标准。12 周以内的早期患者往往达不到分类标准,难以作出诊断。许多患者关节炎病史大于 12 周甚至 1 年才符合 ACR1987 年的 RA 分类标准的条件。众所周知,所有的医师都希望在 3 个月以内而不是在 1 年才作出诊断。1995 至 1997 年法国的 Brittany 等 7 所医院对病史小于 1 年的 272 例新发病的关节炎患者进行前瞻性研究,应用这个标准每 6 个月观察 1 次,在第 2 年末时评价分类标准的准确性。在最后 1 次随访时,由 5 名专家作出诊断。272 例新发病例共有 98 例确诊为 RA,其中初次符合 ACR 1987 年 RA 分类标准的有 65 例(66%),而非 RA 有 31/172(18%)达到了诊断标准。观察 2 年,85 例符合分类标准,灵敏度为 87%,172 例非 RA 中有 43 例(25%)达到 ACR 1987 年 RA 分类标准的 4 条标准,因而特异度只有 75%,其原因是 ACR 1987 年 RA 分类标准中没有排除标准。对于病史小于 1 年的关节炎患者,该标准无法预测是否会发展为 RA。有些患者初次就诊符合标准,但 2 年后证实并非 RA。在另一项 486 例炎症性关节病的前瞻性研究中发现,ACR 标准的灵敏度较好(77%~87%),但是在预测骨侵蚀的特异性方面很差。1990 年在英国 Norfolk 的 Norwich 卫生专署机构调查了该地 RA 的发病率。结果显示,第 5 年符合 ACR 标准的患病率与第 1 年相比,女性高出 45%,男性高出 36%。这说明 ACR 1987 年的 RA 分类标准对于 1

年内发病的关节炎灵敏度不够理想。人们希望在疾病的早期作出诊断并给予早期治疗,以避免致残。显然 ACR1987 年的 RA 分类标准不能满足这一要求。对 RA 早期诊断、早期治疗、预防残废并保护关节功能是努力争取的目标,但并非所有的 RA 患者都需要联合使用 DMARDs 和生物制剂。RA 的治疗应个体化,因此需对预后有效的评估。有少数 RA 患者预后好,这些患者可能并不是真正的 RA,不需要用 DMARDs^[4-5]。

新标准的背景、作用及内容

为发展新的 RA 分类标准,EULAR 组织了“RA 早期疾病队列研究”(I 期研究)。该研究针对分类不明的炎性关节炎中那些高风险的慢性损伤,并且迅速使用改善病程药物。参加单位有阿姆斯特丹、维也纳、曼彻斯特、奥斯陆、利兹、荷兰莱顿、多伦多等共 9 个团队,录入患者 3 115 例,条件是:①有炎性关节炎;②病史<3 年;③此前未用过改善病情的药物或甲氨蝶呤治疗;④2000 年以后的患者;⑤关节炎并排除了 RA 以外的其他疾病。该实验记录研究对象的年龄、性别、病史(月)、关节肿胀(28 个关节)、关节压痛(28 个关节)、血沉、CRP、健康评价调查表(HAQ)(评分 0~3)、ACPA 和 RF,进行序列分析和一元回归分析、主成分分析和多元回归分析。结果为单一比值比显示年龄和性别无意义,而关节受累多寡对诊断有意义。关节肿胀和压痛寡关节(2~6 个关节)OR 值分别为 2.9 和 2.0,而多关节(7~28 个关节)OR 值分别为 5.2 和 3.3。除掌指关节和腕关节以外,其他关节受累的对称性无统计学意义。CRP 的意义大于 ESR;血清学 ACPA 和 RF 测定对 RA 有诊断价值。晨僵对诊断无意义而 HAQ 对疾病预后判断有意义。I 期研究结论:晨僵、关节受累的对称性无意义;近端指关节、掌指关节、腕关节肿胀、手肿胀和手压痛、异常的急性时相蛋白有意义。

在 I 期验证的基础上由 EULAR 和 ACR 专家共同参与进行 II 期验证。关节炎持续的进展或侵蚀性关节炎考虑为“RA”。每一参加者提供 3~5 个病例,共 86 例,均符合“是真正的分类不明的起病在 12 个月以内的炎症性关节病,描述的因素能够包括或排除 RA,发展成 RA 的可能性高或低用 5 至 1 表示”,选其中 30 例从最高可能性 1 到最低可能性 30 依次排列。RA 的诊断必须满足至少有 1 个关节滑膜炎的证据(临床表现、US 或 MRI 证据),而且

不能有其他诊断的解释。验证过程要求提交关节受累的多少和分布,包括在评价时的关节肿胀和压痛,重叠远端指关节、拇腕掌关节、第一跖趾的骨关节炎的关节不包括在内。要求检测血清 ACPA 和 RF,关节累及的程度和滑膜炎持续的时间、ESR 和 CRP。滑膜炎的持续是影响预后的重要因素,大多数患者病史以<4 周、4 至 8 周和>8 周。上述因素通过电脑系统进行分析,目的是足够早地作出诊断。EULAR 会议上进行了小修订并对一些概念进一步定义。有关“关节侵蚀”的商讨:①专家共识,指如果有炎症性滑膜炎并且有放射影像学侵蚀的证据应视为 RA;②专家推荐,患者满足 2 项强制标准(至少 1 个关节的滑膜炎和临床表现,并排除其他疾病所致的关节炎应分类为 RA),还有典型的 RA 侵蚀放射影像学的证据应分类为 RA。“血清学(RF 和 ACPA)”的弱阳性和强阳性,由于缺乏统一的标准,专家推荐为正常值上限(ULN)来确定弱阳性或强阳性,即低于 ULN 为正常范围,阳性为(1~3)×ULN,>3×ULN 为强阳性,将来需发展统一的国际单位。“ESR 和 CRP”设为正常范围和异常。“关节对称性受累的作用”为≥4 个小关节受累和一个关节对称性其他为不对称性受累致,但根据 I 期研究结果,关节受累的对称性并无重要意义。“滑膜炎持续时间”定义为<6 周和≥6 周。筹划指导委员会独立地对剩余的 56 例进行评分,发现统一定义后判定结果一致,证明评分可靠。为了方便,制定了统一词汇定义。滑膜炎:指风湿病学专家体检或至少有 1 个关节经影像学确定(不包括远端指关节、第 1 跖趾关节、第 1 拇腕掌关节,但包括拇指掌指关节)。关节侵蚀:指依据关节内关节受累部位确定。关节受累:指评估时关节肿胀和压痛;不包括远端指关节、拇腕掌关节和第 1 跖趾关节。小关节:包括掌指关节、近端指关节、第 2~5 跖趾关节、拇指掌关节和腕关节。中、大关节:指肩、肘、髋、膝、踝关节。滑膜炎持续时间:指评估时的滑膜炎(如关节肿、压痛,患者自我确定的持续时间)。判定 RA,分值的临界点选在≥60/100 确定为 RA。经专家共识并进一步简化,认为达到 6 分以上可诊断为 RA。专家组对这些临床及实验室指标进行了量化。关节表现:1 个中、大关节受累为 0 分,>1 个不对称性或对称性中、大关节受累为 1 分,1~3 个小关节和手、腕和足受累为 2 分,4~10 个小关节为 3 分,>10 个关节(至少有 1 个小关节)5 分。血清学 ACPA 和 RF:均阴性为 0 分,至少 1 项阳性为 2 分,至少 1 项强阳性为

3 分。滑膜炎持续时间:<6 周为 0 分,≥6 周为 1 分;ESR 和 CRP 均正常为 0 分,其中 1 项增高为 1 分。ACR/EULAR 标准进行评分和推演(见表 1)。关节受累、血清学、滑膜炎持续时间和急性时相反应物几项所得分值相加结果≥6 分则诊断为 RA。

表 1 2010 年 ACR/EULAR 标准计分表

| 分值 | 累及关节数 | RF 或 ACPA | ESR 或 CRP | 关节炎持续时间 |
|----|--------------------|-------------|-----------|---------|
| 0 | 1 个大关节 | 阴性 | 正常 | <6 周 |
| 1 | 2~10 大关节 | | 增高 | ≥6 周 |
| 2 | 1~3 个小关节 | RF 或 ACPA+ | | |
| 3 | 4~10 个小关节 | RF 或 ACPA++ | | |
| 5 | >10 个关节且至少有 1 个小关节 | | | |

当 1 个或 1 个以上关节肿,如果不能用其他疾病较好地解释,影像学有典型的 RA 侵蚀可诊断为 RA,否则需用诊断标准分类。

如表 2 所示,至少符合以下情况方可诊断为 RA:①当>10 个关节受累(至少包括 1 个小关节)+血清学(RF 或 ACPA)阳性,或+病程≥6 周或急性时相反应物阳性之一者;②4~10 个小关节受累+血清学(RF 或 ACPA)强阳性,如血清学阳性则需病程≥6 周或急性时相反应物阳性之一者;③1~3 个小关节受累兼血清学(RF 或 ACPA)强阳性需加病程≥6 周或急性时相反应物阳性之一者,如血清学为阳性则需同时具备病程≥6 周和急性时相反应物阳性;④2~10 个大关节受累则需同时兼有血清学(RF 或 ACPA)强阳性和病程≥6 周以及急性时相反应物阳性三者,否则应进一步观察。。

表 2 2010 年 ACR/EULAR 标准

| 关节肿胀、压痛计数 | 血清学(抗体) (2~3 分) | 病程>6 周 (1 分) | 急性时相反应物高(1 分) |
|---------------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| >10 个关节(至少包括 1 个小关节)(5 分) | +++ | - | - |
| | ++ | + | - |
| | + | - | + |
| 4~10 个小关节(3 分) | ++ | - | - |
| | + | + | - |
| | + | - | + |
| 1~3 个小关节(2 分) | ++ | + | - |
| | ++ | - | + |
| | + | + | + |
| 2~10 个大关节(1 分) | ++ | + | + |

表“-”为阴性,“+”为阳性,++为强阳性;要求几项相加分值至少≥6 分以才符合 RA 诊断

从表 2 可以看出,新的标准是以关节肿胀和压痛(并排除了其他导致关节炎的疾病)为基础。血清学检测结果阳性为第 2 重要的诊断因素。当关节肿胀少于 4 个小关节且受累关节总数不超过 10 个以上只计为 3 分,如果血清抗体阴性,尽管加上滑膜

炎持续时间 ≥ 6 周和急性时相反应物阳性2项也只有5分仍达不到诊断RA的标准。

在意大利罗马召开的EULAR 2010会议上有关新标准的研究报道,其病例多基于以往研究的选定数据库。来自日本的关于79例RA和29例风湿性多肌痛(PMR)研究结果显示,新标准的灵敏度为74.7%,特异度为72.4%,并认为PMR患者的滑膜炎并不少见,在区分2种疾病时新标准不比ACR 1987年标准强^[5]。荷兰Fransen等^[6]对566例分类不明的早期关节炎验证ACR/EULAR2010标准能否准确预测早期未分化关节炎患者2年后持续性关节炎及骨侵蚀的情况。随访2年后,45%(129/286)患者有持续性关节炎,持续性关节炎患者中48%(62/129)发生骨侵蚀。结果表明关节受累越多,ACPA和RF阳性、病程 > 6 周及炎症指标升高与持续性关节炎的发生有关。风险评分越高发生持续性关节炎和(或)骨侵蚀的可能性越大。基线时风险评分 ≥ 6 分的患者有74%的可能在2年后发展为持续性关节炎,如果为持续性关节炎,有68%可能出现骨侵蚀。所以将6分作为“确诊RA”的界定值,而3分作为“可能发展为RA”的分界值更为合适。ACR/EULAR 2010标准优于ACR 1987年标准。法国Varache等^[7]观察了270例病程在1年内的关节炎患者,在应用糖皮质激素和DMARDs治疗2年后,用新标准和ACR 1987年标准进行分析评价。ACR/EULAR 2010标准和ACR 1987年标准的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为52/100 (52%)、153/170 (90%)、52/69 (75.4%)、153/201 (76.1%)和65/100 (65%)、139/170 (81.8%)、65/96 (67.7%)、139/174 (79.9%),认为新的标准特异性高与其增加了排除标准有关。英国Villeneuve等^[8]对91例早期关节炎用2个标准进行比较。结果显示符合新标准诊断为RA者有79/91(87%),而只有29例(32%)达到ACR 1987年RA分类标准,62例(68%)被考虑为分类不明的关节炎。符合旧标准的29例中有28例(97%)符合新的RA分类标准。用旧标准定为分类不明的62例关节炎中有51例(82%)被新标准认定为RA。

ACR/EULAR 2010标准是欧洲和北美多国风湿病学专家历经10年临床研究的结果,明确其在不同人群中的灵敏度和特异度十分重要,尤其后者,可避免具有多关节炎的患者当时不能被明确诊

断的其他结缔组织病被误诊为RA。下一步的工作还要验证多种不符合的结果,进行正确评价,并逐步完善,并制订用于判定“可能性RA”的第2个临界值^[9]。临床还应强调,我国及东亚邻国RA病情较欧美患者轻,新的标准尚需要在我国进行多中心临床验证,以评估其在我国的应用特点。

[参考文献]

- [1] Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis—the window narrows [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010,49(3):406–410.
- [2] Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(2):417–419.
- [3] Klarenbeek NB, Allaart CF, Kerstens PJ, et al. The BeSt story: on strategy trials in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009,21(3):291–298.
- [4] Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005,52(11):3333–3336.
- [5] Fujii K, Koyama Y, Rokutanda R, et al. Usefulness of the new ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis in the differential diagnosis between elderly-onset Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(Suppl3):376.
- [6] Fransen J, Hazes M, Visser H, et al. Validity of the revised ACR/EULAR Diagnosis Criteria for Rheumatoid Arthritis: predicting persistent arthritis and joint erosion after 2 years in patients with early undifferentiated arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(Suppl3):148.
- [7] Varache S, Cornec D, Morvan J, et al. Diagnosis value of ACR/EULAR Criteria for Rheumatoid Arthritis in a two year cohort [J]. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):500.
- [8] Villeneuve E, Nam JL, Wakefield RJ, et al. Performance of the ACR-EULAR RA Criteria in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis [J]. *Rheum Dis*, 2010,69(Suppl3):522.
- [9] Daniel A, Tuhina N, Alan JS, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 2010,69(9):2569–2581.

(收稿日期:2010-07-30)

(本文编辑:褚敬申)