

·强直性脊柱炎专题·

# 中国脊柱关节炎和强直性脊柱炎的规范监测和研究展望

古洁若

(中山大学附属第三医院风湿免疫科, 广东 广州 510630)

**作者简介:** 古洁若, 教授, 博士生导师, 1982 年毕业于中山医科大学医疗系, 现任中山大学附属三院风湿免疫科主任, 国际脊柱关节炎专家委员会 (ASAS) 委员, 中华医学会风湿病分会副主任委员, 中国医师协会免疫吸附学术委员会副主任委员, 中国医师协会风湿免疫专科分会常委, 曾在美国加州大学洛杉矶分校医学院风湿病中心进行博士后研究 3 年和担任美国 NIH 研究员 1 年。现为国务院政府特殊津贴专家, 国家杰出青年基金获得者, 中山大学首届名医; 获卫生部科教司“教书育人、管理育人、服务育人”先进个人荣誉称号等。从事风湿免疫性疾病临床与基础研究 32 年来, 对各种疑难风湿免疫病诊治有丰富的经验。尤其近年来在脊柱关节炎和强直性脊柱炎的临床和基础研究方面主持多项国家级和卫生部临床学科重点项目等, 发表了相关的系列 SCI 论文和出版专著多本, 担任多个国内外著名风湿免疫病杂志的编委或审稿人。已培养博士后和博士生 36 人, 硕士生 25 人。  
E-mail: gujieruo@163.com.



**摘要:** 脊柱关节炎和强直性脊柱炎是风湿病中青壮年致残率较高的常见疾病之一, 近年来在定义、分类、诊断和治疗方面不断更新, 但是, 达标治疗还缺乏有效的策略。围绕近年研究热点, 本文结合作者研究团队的我国脊柱关节炎和强直性脊柱炎的研究结果进行论述, 以期今后该类疾病的探索性基础和临床研究方向提供线索。

**关键词:** 脊柱关节炎和强直性脊柱炎; 遗传学; 监测和评估; 治疗

中图分类号: R93.23

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)01-0001-05

## Prospect of Chinese Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Criteria of Diagnosis and Treatment and Research

GU Jie-ruo

(Department of Immunology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: GU Jie-ruo, E-mail: gujieruo@163.com

**Abstract:** Spondyloarthritis (SpA) and ankylosing spondylitis (AS) is one of the common diseases of the higher rate, in recent years the definition rheumatism cause to manhood disabled, classification, diagnosis and treatment of these diseases were constantly updated, but the standard to target treatment is lack of effective strategy. Around the hot topic of dowestic research (including our team) in recent years, SpA and AS study results are discussed, in order to provide clues for the future exploration of this kind of disease in basic and clinical research direction.

**Key words:** spondyloarthritis and ankylosing spondylitis; genetic; monitoring and assessment; treatment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(1): 1-5]

近年来, 国际脊柱关节炎专家委员会 (ASAS) 树立了明确的主要使命是为提高对脊柱关节炎

(Spondyloarthritis, SpA) 和强直性脊柱炎 (Ankylosing Spondylitis, AS) 疾病的认识, 达到早期诊断的

收稿日期: 2014-07-13

基金项目: 中山大学临床医学研究“5010 计划”项目 (2007023)

目的;开发和验证诊断和疾病监测工具;改善疾病预后。在世界范围内,使我们对脊柱关节炎和强直性脊柱炎的认识越来越深刻<sup>[1]</sup>。2014 欧洲抗风湿联盟(EULAR)会上,专家们首次提出了 SpA 目标治疗的策略,其中,首要目标是根据疾病活动度调整治疗方案,达到维持疾病缓解或持续的低疾病活动状态,可有效优化短期和/或长期的治疗结果。炎症的消除被认为对达成治疗目标是非常重要的。该类疾病的致病机制的近年研究焦点围绕患者机体内在的遗传易感致病基因和它们相应的功能研究也有了新的突破,然而,临床上还有很多实际问题未能解决;理论上,遗传和环境如何影响着疾病的发生和发展,还很迷茫;该类疾病是一种复杂的疾病,对于患者的跟进随访,我们需要监测什么?为了达标治疗,我们如何努力?作为风湿病的专科医生,面对如此多的迫切需求,聚焦定位展开今后研究任重道远,本文的资料分享希望能够提供新的思路和信心。

## 1 我国 SpA 和 AS 流行病学现状

我国脊柱关节炎研究领域近年有非常显著的进展。2009 年以来 ASAS 相继确立了关于两类 SpA(中轴型 SpA, axSpA) 和外周型 SpA, pSpA) 的诊断分类标准和概念。美国国家健康及营养调查部门 (NHANES) 2009-2010 年展开了调查并发现,在美国 axSpA 的患病率至少达 0.9% ~ 1.4%。我们的国内调查资料也显示, SpA 的患病率达 0.9% 左右,估计我国有 SpA 患者约 1000 万人,其中 80% 是青壮年患者。我国该类疾病平均延误诊断和治疗的时间还长达 6.4 年,许多早期的病人因为医生或和患者对疾病的知晓不足,诊断的辅助检查方法欠缺等原因,花费了大量的资金和时间,还没有得到规范的治疗。

自从 2003 年肿瘤坏死因子拮抗剂 (TNFi) 首先被美国 FDA 批准用于强直性脊柱炎的治疗以来,我国现在针对该病诊治也上市了 5 个靶向 TNF- $\alpha$  的拮抗剂,然而,至今因为昂贵的价格等未能广泛应用,其中约有 10% 的 AS/SpA 患者的 3 个月到一年左右的疗程治疗,初步疗效和不良反应的经验提示,抗炎的疗效令人满意,但长期和调节骨代谢的异常,延缓骨赘形成的效应还需观察,尤其对早期病人的长期获益还欠缺资料。

## 2 遗传因素研究的线索

SpA 和 AS 是遗传相关的复杂疾病,它具有以下特点:遗传模式尚未完全确定,群体遗传异质性强,多基因参与,单一基因作用可能微弱,同时还受一组环境因素作用。其中遗传因素在复杂性状疾病的发生中起重要作用,可能还有多个微效基因参与其中<sup>[2-5]</sup>。

2009 年,我们首次采用分离分析法,发现我国 AS 大家系部分 AS 可以通过常染色体显性遗传传递致病基因的,遗传外显率约为 0.54。遗传相关疾病的遗传模式研究近年发展迅速,研究方法随着遗传学和基因组学的发展不断更新。近年新的遗传模式分类和参数也在该软件有所更新<sup>[6]</sup>,其功能强大且综合,我们围绕一对同源染色体上的两个等位基因,在减数分裂中进入不同的生殖细胞,从而导致分离行为的理论,采用遗传统计学的复合分离分析方法来探讨中国汉族强直性脊柱炎家系的遗传模式。进一步验证强直性脊柱炎家族史阳性的家系按一定的遗传模式具有明显的遗传效应,与患者血缘关系越近,患病率越高。部分家系存在常染色体显性遗传模式,部分家系可能是以多基因/多因素遗传模式<sup>[7-12]</sup>。

2005 年以来,随着人类基因组计划和人类基因组单体型图计划的相继完成,以及高通量基因分型技术的飞速发展,全基因组关联研究 (Genome-wide association study, GWAS) 方法被广泛应用到多种复杂疾病的遗传学研究中去,发表的文章量逐年攀升,取得了一系列研究成果。至今,AS 的 GWAS 研究取得了令人鼓舞的成绩,发现了大量复杂疾病/性状相关的易感基因及位点;另外还发现某些疾病存在共同的易感基因,提示不同疾病可能有着共同的发病机制,这些研究成果将深化我们对于 AS 疾病和性状的认识。目前 GWAS 发现的一些 AS 疾病/性状的相关变异多数位于基因组的非编码区。但是 GWAS 只提示某些基因与疾病/性状具有关联性,为疾病/性状机制的研究提供启示,至于基因如何影响疾病/性状的发生发展还将是一个更大的挑战。若在进行 GWAS 同时结合基因组学研究,可能会起到更好的启示作用。另外,我们将计划通过检测 GWAS 微

效信号以验证并整合基因组数据(如基因表达、蛋白-蛋白间作用网络)及遗传数据。例如,我们可通过组织特异的相互作用定量蛋白组学来进行GWAS 备选位点的功能研究及筛选微效信号<sup>[13-14]</sup>。

目前除了 HLA-B27 外,AS 的国外报道的非 MHC 区的疾病易感基因主要是 ERAP1 和 IL-23R, 随后我们验证了这两个基因在我国 AS 病人存在的易感性; 我们 2012 年发表在《自然遗传》杂志(*Nature Genetic*) 杂志报道了我国 AN06 等基因的致病易感线索, 这些易感基因的因素可增加罹患 AS 的风险并在其发病中起作用。上述发现促进了转化医学的发展, 如 IL-12/23 及 IL-17 抑制剂治疗 axSpA 和 pSpA。然而, GWAS 研究依然面对着不少挑战。由 GWAS 发现的 SNP 只能阐明复杂疾病遗传变异中的一小部分。可能造成一些假象, 原因可能为: ①GWAS 没有揭示低频率及罕见变异; ②基因之间及遗传因素及环境因素之间的作用也参与发病; ③存在其他类型的多态现象<sup>[15-22]</sup>。

在 MHC 区域, 有关 HLA-B27 的研究, 在挪威的一项研究指出, 6.7% 的 HLA-B27 阳性患者最终可发展为 AS<sup>[23]</sup>。我们在 2001 年美国风湿病年会上报道了该基因除了参与在抗原呈递和 T 细胞免疫调节异常等炎症发生发展的过程, 还存在 HLA-B27 相关的细胞内质网内蛋白折叠缓慢导致的未折叠蛋白通道的激活或异常参与了 AS 发生的相关线索; 近年来, 我们发现一个罕见的亚型——HLA-B2715 的 AS 患者及家系; 对 HLA-B2704 和 HLA-B2705 等 AS 患者的 HLA-B27 风险亚型与临床 AS 患者的临床表型的关系分析提示, AS 的发病年龄、眼炎等表型与 HLA-B2704 相关。

HLA-B27 转基因小鼠在无菌情况下不能发展至患有关节炎<sup>[24]</sup>。60% 的 AS 患者合并胃肠道感染<sup>[25]</sup>, 最近研究发现 AS 一方面与环境因素有关, 如肠道感染、精神压力、吸烟等, 另一方面, AS 又与多种基因有关, 如 HLA-B60、B61、ERAP-1、IL23R、IL1、IL12 等基因, 各个基因间相互影响, 并不是单基因疾病。另外一个困扰大家的问题是, HLA-B27 阳性个体的所有细胞都有 HLA-B27, 为什么主要累及骶髋关节、肌腱附着点、肠道、眼睛和皮肤呢? 根据致关节炎抗原学说, 这可能是由于应激或感染后 HLA-B27 限制性 T 细胞只能识别器官特异性的抗原, 目前该机制尚不清楚。

考虑到人群混杂问题, 我们对大样本 SNPs 进

行 META 分析, 因为 AS 是复杂疾病, 可有不同的表型, 包括数量表型及疾病亚型。一个基因可影响多个性状, 称为基因的多效性。GWAS 在其他疾病的研究已发现, 不少变异能影响多个性状。为此, 我们基于我们对中国人 GWAS 的结果和 AS 和 SpA 外周关节炎等不同临床表型的基因相关进行分析研究, 将为今后明确致病的遗传基因基础提供依据。

### 3 SpA 和 AS 的疾病评估和监测要规范

强直性脊柱炎是一类主要累及脊柱、骶髋关节的慢性炎症性疾病, 也有外周关节炎、前葡萄膜炎、银屑病皮肤改变、炎症性肠病等表现。属于脊柱关节炎的一种。它能够导致关节畸形、功能受限, 导致预期寿命的减少, 对社会-心理方面产生巨大的负担<sup>[26]</sup>。中轴型 SpA(包括 AS) 的疾病活动可导致骨赘形成, 甚至心血管疾病, 为实现达标治疗(T2T)的需求, 检测疾病活动度已是大势所趋。因该病发病机制尚不完全清楚, 无法采用单一测量, 且多项研究指出, 新的强直性脊柱炎疾病活动评分(ASDAS)比强直性脊柱炎病情活动指数(BASDAI)更加可靠, 我们于 2009 年就 ASDAS 应用于我国 AS 和 SpA 病人活动性和药物疗效上的评估价值进行了研究, 结果显示, 它的特异性和敏感性接近 90%, 值得我国临床推广应用。另外, 在影像学方面, 因 MRI 与疼痛和僵硬相关性差, 与 ASDAS 中度相关, 且费用昂贵、操作不方便, 因此不推荐为首选方法; 而关节超声检查近些年来在风湿性疾病中应用逐渐增多, 技术也日趋成熟, 对关节炎症变化较敏感, 且价格低廉、操作简单, 可推荐使用。经专家研究表明, 在疾病活动期, 疾病活动度的监测时间为 1~3 月/次; 而疾病非活动期, 监测时间 3~6 月/次。

我们对中轴型 SpA 患者的功能监测使用 Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、强直性脊柱炎的质量生活问卷(ASQoL)和 ASAS 健康指数。我们近年的研究也提示, AS 和 SpA 的骨关节的功能损伤、生活质量评估对疾病的病情发展监测也很重要, 因为中轴型 SpA 的脊柱炎症可导致结构损伤, 最终使患者功能丧失, 生活质量下降<sup>[27-29]</sup>。专家建议功能监测的时间为 1~2 次/年。

中轴型 SpA 的结构损害评估和监测常用影像

学检查, 脊柱 X 线检查可检测骨赘的形成, 有一定的临床适应证, 但其评分有一定难度, 需要风湿科医生有丰富的临床经验, 主要应用于临床研究。MRI 对中轴型 SpA 的早期诊断有重要意义 (尤其是骶髂关节), 且在治疗过程中, 炎症仍然可能继续进展, MRI 检查对炎症的监测有较高的灵敏性<sup>[30]</sup>。但是, 两相比较, X 线检查对骨赘更敏感, 且 MRI 价格昂贵, X 线检查对检测中轴型 SpA 患者结构损害的可行性较大。经研究表明, 结构损害的监测时间为 1 次/2 年。

哪些生物标志物有助于 SpA 和 AS 的疾病评估和监测, 由于其优点是不需要患者自己评估, 近年也展开了较多的研究, 但至今生物标记物特异性和敏感性都不够高, 且与疾病预后的相关性不强。对于病情评估将来, 这些研究仍是不可缺少的。

#### 4 个体化的诊治过程中, 患者能做什么呢?

作为慢性病, SpA 和 AS 患者的管理规范对提高疾病的治疗水平和改善预后也是很重要的, ASAS 临床记录跟踪 SpA 和 AS 的核心内容包括: ①功能指数(BASFI); ②腰背痛指数(过去一周夜间和总体疼痛); ③脊柱活动度(包括胸廓扩张度、改良 Schober 试验、枕墙距、脊柱前屈和侧弯、颈活动度等); ④患者评估(近一周的自身总体评价); ⑤外周关节肿胀和肌腱端炎; ⑥晨僵(近一周的晨僵持续时间); ⑦急性时相反应物(C 反应蛋白、红细胞沉降率); ⑧疲劳(近一周的总体疲劳程度)等<sup>[13]</sup>。我们近年研究了 SpA 和 AS 患者的心理、生活和工作等情况, 均提示: 患者需了解更多疾病监测的重要性; 其次, 患者需了解疾病监测中各项目指标所包含的临床意义; 再次, 患者需了解疾病监测对实现 T2T 的重要性; 最后, 患者可鼓励医生定期监测, 使疾病的治疗更加专业。具体来说, 患者可向医生询问 CRP 和 ESR 结果, 主动给医生提供 ASDAS 评分, 并且向医生询问该评分的意义; 若 ASDAS 评分太高, 需及时告知医生, 尤其预后不良的或进展较快的临床类型如髋关节受累的患者, 更需严密观察, 及时调节药物等治疗的效果和调整治疗策略<sup>[31]</sup>。

患者的参与可极大的提高疾病监测的范围和

力度, 如完成调查问卷、通过互联网填写调查表等, 还能激励风湿科医生变得更加专业。

综上所述, SpA 和 AS 的控制病情的策略和预后还很不尽如人意, 规范诊治还有待重视和普及, 目前专家的建议方案还有待我国的验证, 建立更多前瞻性的患者个体化评估和监测很有必要, 遗传易感基因的研究和验证任重和道远, 但这是该病能突破困境的重要环节, 再艰难也需努力去探索。

#### 参考文献

- [1] Amos C I. Robust variance-components approach for assessing genetic linkage in pedigrees [J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(3): 535-543.
- [2] Collado-Escobar M D, Nieto A, Mataran L, et al. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(6): 1461-1463.
- [3] Wigginton JE, Abecasis GR. PEDSTATS: descriptive statistics, graphics and quality assessment for gene mapping data [J]. *Bioinformatics*, 2005, 21 (16): 3445-3447.
- [4] Kraft P, Yen YC, Stram DO, et al. Exploiting gene-environment interaction to detect genetic associations [J]. *Hum Hered*, 2007, 63(2): 111-119.
- [5] Gauderman WJ. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction [J]. *Stat Med*, 2002, 21(1): 35-50.
- [6] Zhao JH, Tan Q. Integrated analysis of genetic data with R [J]. *Hum Genomics*, 2006, 2(4): 258-265.
- [7] van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(3): 241-249.
- [8] Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(10): 1823-1828.
- [9] Wei JC, Tsai WC, Lin HS, et al. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(7): 839-842.
- [10] Alvarez-Navarro C, Lopez DC J. ERAP1 structure, function and pathogenetic role in ankylosing spondylitis and other MHC-associated diseases [J]. *Mol Immunol*,

- 2014,57(1):12-21.
- [11] Lin Z, Bei JX, Shen M, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis [J]. *Nat Genet*,2012,44(1):73-77.
- [12] Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins; the role of genes, HLA, and the environment [J]. *Arthritis Rheum*,1997,40(10):1823-1828.
- [13] 古洁若. 脊柱关节炎与强直性脊柱炎[M]. 北京:科学出版社,2013.
- Gu JR. Spondyloarthritis and ankylosing spondylitis[M]. Beijing: Science Press, 2013.
- [14] Reveille J D, Sims A M, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci [J]. *Nat Genet*,2010,42(2):123-127.
- [15] Lin Z, Bei JX, Shen M, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis [J]. *Nat Genet*,2012,44(1):73-77.
- [16] Gu J, Wei Y L, Wei J C, et al. Identification of RGS1 as a candidate biomarker for undifferentiated spondylarthritis by genome-wide expression profiling and real-time polymerase chain reaction [J]. *Arthritis Rheum*,2009,60(11):3269-3279.
- [17] Wu Y, Ren M, Yang R, et al. Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced CCR4+CCR6+ Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Res Ther*,2011,13(1):R29.
- [18] Rong J, Jieruo G. Spondyloarthritis in China[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2013,25(4):460-467.
- [19] Zhai J, Rong J, Li Q, et al. Immunogenetic study in Chinese population with ankylosing spondylitis: are there specific genes recently disclosed? [J]. *Clin Dev Immunol*,2013,2013:419357.
- [20] Wang X, Huang J, Lin Z, et al. Single-nucleotide polymorphisms and expression of IL23R in Chinese ankylosing spondylitis patients[J]. *Rheumatol Int*,2010,30(7):955-959.
- [21] Chen C, Zhang X, Li J, et al. Associations of IL-23R polymorphisms with ankylosing spondylitis in East Asian population: a new case-control study and a meta-analysis[J]. *Int J Immunogenet*,2012,39(2):126-130.
- [22] Li C, Lin Z, Xie Y, et al. ERAP1 is associated with ankylosing spondylitis in Han Chinese[J]. *J Rheumatol*,2011,38(2):317-321.
- [23] Barrett JC, Fry B, Maller J, et al. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps [J]. *Bioinformatics*,2005,21(2):263-265.
- [24] Becker T, Knapp M. Maximum-likelihood estimation of haplotype frequencies in nuclear families [J]. *Genet Epidemiol*,2004,27(1):21-32.
- [25] Becker T, Valentonyte R, Croucher PJ, et al. Identification of probable genotyping errors by consideration of haplotypes[J]. *Eur J Hum Genet*,2006,14(4):450-458.
- [26] Mckeigue PM, Carpenter JR, Parra EJ, et al. Estimation of admixture and detection of linkage in admixed populations by a Bayesian approach: application to African-American populations [J]. *Ann Hum Genet*,2000,64(Pt 2):171-186.
- [27] Qi J, Li Q, Lin Z, et al. Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B\*2705 than patients with HLA-B\*2704 in the Chinese population [J]. *Tissue Antigens*,2013,82(6):380-386.
- [28] Xu M, Lin Z, Deng X, et al. The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is a highly discriminatory measure of disease activity and efficacy following tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapies in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies in China [J]. *Rheumatology (Oxford)*,2011,50(8):1466-1472.
- [29] Lin Z, Gu J, He P, et al. Multicenter validation of the value of BASFI and BASDAI in Chinese ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy patients[J]. *Rheumatol Int*,2011,31(2):233-238.
- [30] Hu Z, Xu M, Lin Z, et al. Limitations of lumbar spine MRI in the diagnosis of ankylosing spondylitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2014,32(1):22-27.
- [31] Vander CB, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis [J]. *Curr Opin Rheumatol*,2013,25(4):448-454.