

类风湿关节炎的病因和诊断

汉斯·乌尔里希, 托马斯·谢雷拉, 格德·斯莫伦, 丹尼尔·伯梅斯特, 约瑟夫·阿莱塔哈

隶属机构: 德国风湿免疫学中心

摘要: 类风湿性关节炎是一种异质性疾病, 根据遗传风险因素和自身抗体的数据, 可将其细分为ACPA阳性和ACPA阴性RA。一些患者在临床症状出现前几年就存在ACPA和RF以及CRP水平升高, 这表明与RA发展相关的免疫反应很早就开始了。ACPA尤其适用于RA, 而RF也可以在健康(老年人)个体和患有其他自身免疫性疾病或感染的患者中发现。RA发展最重要的遗传风险因素, 即共享表位等位基因, 位于MHCII类区域。然而, 共享的表位等位基因只会导致ACPA阳性RA的发生。对滑膜炎的研究表明, 不仅适应性而且先天免疫反应的重要性。总结血液和滑膜组织中免疫学变化的各种结果, 免疫反应从弥漫性髓样炎症扩展到淋巴髓样炎症似乎与对生物制剂的更成功的治疗反应有关。关于滑膜炎研究的进展和对疾病病因学的理解, 有效的诊断方法和治疗免疫细胞或成纤维细胞病理亚群的新靶点已经出现。

关键词: 病因学; 类风湿性关节炎; 滑膜炎

The Aetiology and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

Hans Ulrich Häuplb, Thomas Scherera, Gerd R. Smolen, Daniel Burmester, Josef S. Aletaha

Affiliation: Centre of Rheumatology and Immunology, Germany

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a heterogeneous disease, which can be sub-classified into ACPA-positive and ACPA-negative RA based on data combining genetic risk factors and autoantibodies. The presence of ACPA and RF as well as rising CRP levels in some patients years before the onset of clinical symptoms indicate that relevant immune responses for RA development are initiated very early. ACPA are particular for RA, whereas RF can also be found among healthy (elderly) individuals and patients with other autoimmune diseases or infection. The most important genetic risk factor for RA development, the shared epitope alleles, resides in the MHC class II region. Shared epitope alleles, however, only predispose to the development of ACPA-positive RA. Studies on synovitis have shown the importance not only of adaptive but also of innate immune responses. In summary of the various results from immunological changes in blood and synovial tissue, the extension of the immune response from a diffuse myeloid to a lympho-myeloid inflammation appears to be associated with a more successful therapeutic response to biologics. With respect to advances in synovitis research and understanding of disease aetiology, effective diagnosis methods and new targets for treatment against pathological subsets of immune cells or fibroblasts are already on the horizon.

Keywords: Aetiology, Rheumatoid arthritis, Synovitis

引言:

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性炎症性关节疾病, 全世界每1000名成年人中约有5人患病, 其特征是关节滑膜组织、软骨和骨骼的炎症变化, 以及较少见的关节外部位的炎症变化。这种疾病对女性的影响是男性的2到3倍, 并且发生在任何年龄。

近年来, 很明显RA的出现是基于遗传和表观遗传成分, 但环境也必须发挥重要作用, 例如香烟烟雾、灰

尘暴露, 尤其是也代表“内部”环境的微生物组。适应性免疫系统和先天免疫系统的组成部分之间似乎存在重要的相互作用。细胞和体液免疫反应的异常导致自身抗体的出现, 最显着的是类风湿因子(RF)和针对翻译后修饰蛋白的抗体(抗修饰蛋白抗体(AMPA), 其中包含针对各种修饰的抗体, 例如瓜氨酸化(ACPA)、氨甲酰化(aCarP)和乙酰化(AAPA)以及T和B淋巴细胞迁移到滑膜。先天免疫系统也强烈激活, 组织中的单核细

胞/巨噬细胞系统的细胞高度激活RA的临床和组织形态学图像是不同现象的结果:炎症表现为关节疼痛、肿胀和随后的软骨和骨骼破坏,以及由花生四烯酸代谢物和各种炎性细胞因子引起的全身表现。增生是RA的标志,也是侵袭性血管翳形成的主要因素。对滑膜中T细胞积累的观察产生了对未知抗原的T细胞依赖性炎症反应的假设。这一假设得到了来自动物模型的数据、对AIDS患者疾病缓解的观察以及用共刺激调节剂治疗后的改善的支持。在RA中,通常由1-3个细胞层组成的滑膜内层变得显著增厚。这是由于巨噬细胞样细胞的入侵和常驻滑膜成纤维细胞的增殖。滑膜增生的程度与软骨侵蚀的严重程度相关,导致炎症性血管翳形成,其附着并侵入关节软骨,而破骨细胞活化导致平行的骨破坏。该区域的滑膜细胞分泌大量基质降解酶,如胶原酶、溶基质素和明胶酶。尽管引发RA的过程仍然难以捉摸,但可以说在RA完全表达的阶段,巨噬细胞和成纤维细胞来源的活化细胞主导了破坏性过程。阐明将滑膜细胞转变为高度侵袭性血管翳组织的信号通路的努力已经检测到相互作用的细胞因子的整个网络。白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 等因子负责解除关节内软骨和骨基质的形成和降解之间的平衡。随着这些因素的确定,一种选择性拮抗炎性细胞因子的新诊断已经非常成功地应用。

一、对RA的遗传易感性

遗传易感性在RA的发展中起重要作用。这种疾病在同卵双胞胎中的一致性仅为约15%,但其整体遗传率(可通过遗传因素解释的疾病易感性变异量的定量测量)估计达到66%。虽然这强调了遗传风险位点对RA的重要性,但双胞胎的遗传风险程度表明,环境因素(可能是传染性事件)也必须发挥额外的决定性作用。使用全球各种队列的广泛全基因组测序揭示了大量与RA相关的遗传风险位点。其中大多数不是RA独有的,而是反映了与其他自身免疫性疾病相关的易感性等位基因,例如蛋白酪氨酸磷酸酶、非受体22型(PTPN22),其常见的单核苷酸多态性会增加发展的风险1型糖尿病、RA、系统性红斑狼疮、白癜风和格雷夫斯病。6号染色体上HLA II类区域的遗传变异也是如此,这对包括RA在内的许多自身免疫性疾病具有最强的风险影响。然而,RA中的HLA关联本身是独特的,因为最强的RA遗传易感性与特定HLA单倍型的遗传有关。这些以HLA-DRB1等位基因(尤其是DR4和DR1)为特征,这些等位基因指定带有五个氨基酸“共享”基序的分子(DRB1链70-74位的QKRAA、QRRAA或RRRAA)编码带正电荷的P4肽结合口袋,一个被称为“共享表位”(SE)的基

序。值得注意的是,携带这些SE的HLA-DRB1等位基因,事实上,在其他染色体区域发现的许多其他遗传风险位点,被发现仅易患ACPA阳性RA,而非携带SE的HLA等位基因(特别是HLA-DR3)是ACPA阴性疾病的风险变异。虽然这表明ACPA阳性和阴性疾病是两种不同的疾病实体,但它也可以解释为什么HLA-DR4的存在与严重关节破坏的更严重的RA病程相关,特别是当两条染色体都编码该分子时。基因的“双倍剂量”)。迄今为止,仍不完全了解携带SE的HLA-DRB1单倍型如何赋予ACPA阳性RA风险。从机制上讲,HLA-DR易感性表明携带SE的HLA-DR分子能够呈递导致耐受的CD4 T细胞库的自身肽。这些肽可能在P4处带有负电荷或中性电荷,使它们能够与带正电荷的SE分子P4口袋结合,而在P4处含有正电荷精氨酸或赖氨酸的肽不太可能以可测量的亲和力结合,因为类似的收费。因此,瓜氨酸化作用的一个假设是产生了可以与MHC II类编码的易感分子结合(更有效)的修饰肽。通过改变在P4处含有带正电荷的精氨酸或赖氨酸的肽的性质,这些将结合SE分子,这是基于涉及将精氨酸和赖氨酸残基转化为中性极性瓜氨酸的修饰。事实上,几项研究表明,瓜氨酸肽比其天然对应物更有效地容纳在肽结合袋中。然而,最近的工作改进了HLA关联并揭示了HLA-DR的 β 链中的三个氨基酸位置(11、71和74),一个在HLA-B中,一个在HLA-DPB1的 β 链中(均位于位置9)负责与RA的关联。此外,详细的结合研究表明,瓜氨酸肽的增强呈递似乎不仅限于带有SE基序的HLA分子,因为某些HLA-DQ分子和HLA-DRB1 SE-中的口袋也发现了不同的肽结合。携带除P4以外的分子。因此,HLA-SE分子赋予RA风险效应的分子基础及其对瓜氨酸化抗原耐受性丧失的贡献可能比原始SE假设中预期的更复杂。

二、RA发展的概念理解

如上所述,遗传学表明RA的临床表型在至少两种不同的疾病实体中分离,针对瓜氨酸蛋白抗原(ACPA)的抗体的存在可作为潜在免疫过程的可测试生物标志物和替代物。这一观察结果有助于深入研究ACPA阳性疾病的病因。除了认识到ACPA存在于看似健康、无症状的RA疾病前期,详细分析了ACPA在此阶段和临床疑似关节痛(CSA)阶段介导的风险影响,以及HLA-SE等位基因对疾病的贡献的详细改进,这导致了RA发展的概念框架,现在具有可转化的临床意义。事实上,不同疾病阶段的临床和免疫学描述性定义都允许开发疾病前高危个体的预测模型,并进行旨在预防临床前RA阶段疾病的首次临床试验。然而,ACPA阴性疾病的病因

及其发育阶段的研究仍然很少,也不太了解。同样在这里,我们将重点关注我们目前对 ACPA 反应的理解,最近针对额外翻译后蛋白修饰的自身抗体的描述,以及这些反应在疾病发病机制中的潜在影响。

三、自身免疫和自身免疫疾病 – RA 发展的不同阶段

在许多自身免疫性疾病中,自身免疫(定义为存在或多或少与疾病特异性相关的自身抗体)先于自身免疫性疾病的发展。在许多情况下,这一观察结果是基于从已确诊疾病患者队列开始的回顾性研究。因此,很长一段时间以来,人们(并且在许多情况下仍然是)不完全了解在没有症状的个体中存在疾病特异性自身抗体是否不可避免地在某个时间点导致疾病,或者自身免疫是否在没有预先定义的情况下是可逆的慢性病的途径。对于 RA,基于人群和家庭的双胞胎和患者一级亲属的研究阐明了这些问题。ACPA 以及 RF 和氨甲酰化蛋白(aCarP)抗体都可以清楚地检测到,并且经常存在于 RA 之前的阶段。吸烟等外部诱因可能与最初的耐受性中断有关,并已被确定为这些自身抗体发展的风险因素。此外,在 RA 患者的健康一级亲属中,ACPA 的患病率随着年龄的增长而增加,尤其是在绝经后的女性中。如果在诊断时存在(即在临床上可检测到的关节炎),与疾病严重程度相关的 ACPA 会对实现持续无药物缓解的机会产生负面影响,因此会带来疾病慢性化的风险。此外,如果出现在临床疑似关节痛(CSA)阶段,这是一个最近定义的即将发生 RA 的风险阶段,其中两年内进展为炎性关节炎的比例约为 20%,ACPA 强烈赋予进展风险,阳性预测值为 63%。因此,可以想象 ACPA 和/或潜在的自身免疫反应(ACPA 可能是其替代标志物)直接参与慢性关节炎的发展和维持。然而,在一般人群中,这可能会有所不同,因为 ACPA 的患病率超过了 ACPA 阳性 RA 的患病率。此外,在患者的健康一级亲属中,ACPA 阳性相对频繁,但不是一个稳定的特征。事实上,在最近对健康的北美原住民进行的一项研究中,ACPA 阳性转为血清阴性状态是很常见的,尽管这是一个具有高血清阳性 RA 发病率的遗传易感人群。即使 ACPA 和 RF 都存在,也经常观察到血清逆转,五年后 ACPA/RF 双阳性恢复为血清阴性的可能性超过 30%。因此,由存在 ACPA 或 RF 定义的自身免疫本身就是一种潜在的短暂、可逆状态,可能需要额外的触发因素才能发展为最终与疾病沉淀相关的持续、慢性自身免疫反应。

四、从自身免疫到自身免疫疾病的转变

鉴于这些考虑,识别、定义和理解驱动从(潜在可逆)自身免疫向(潜在不可逆、慢性)自身免疫疾病转

变的机制是一项有趣且持续的挑战。在这种情况下,特别重要的是观察到 HLA-SE 等位基因在没有炎症性关节炎的情况下赋予 ACPA 阳性 RA 风险而不是 ACPA 阳性自身免疫。事实上,两项独立研究表明,在没有 RA 的个体中,HLA-SE 风险对 ACPA 的存在几乎没有影响。这表明从自身免疫到自身免疫疾病的转变需要 HLA II 类介导的免疫学效应,这暗示了 T 细胞在这一阶段的作用,如上所述。为避免混淆,对瓜氨酸化抗原的耐受性的最初破坏,导致 ACPA 的初始产生,很可能也受到 T 细胞的控制,因为免疫球蛋白(Ig)类别转换为 IgG 已经发生在最早,大多数非-HLA-SE 相关相。然而,这还没有被正式证明并且仍然是一个推测的问题,特别是因为 T 细胞对 B 细胞的帮助并不是 Ig 类转换重组的绝对先决条件。此外,该阶段表达 ACPA 的 B 细胞的 B 细胞受体(BCR)库尚未确定。另一方面,HLA-SE 与 ACPA 阳性 RA 的关联表明,可能需要第二种可能不同的 T 细胞反应来启动向与疾病相关的 ACPA 反应的转变。迄今为止,这种反应的性质、识别的抗原以及它可能影响预先存在的 ACPA B 细胞反应的动力学仍然难以捉摸。尽管如此,T 细胞帮助作为疾病过渡阶段驱动因素的概念得到了以下观察结果的支持: ACPA 反应在炎症性关节炎发展之前明显扩大,表型变化与 T 细胞驱动的过程相适应。例如,血清中 ACPA 的表位识别模式在关节炎发作之前扩展,新识别的表位被招募到所有库中; IgG-ACPA 的血清水平升高,并且表达了具有其他 Ig 同种型的 ACPA。此外,在 RA 的临床前阶段已检测到分泌的 ACPA-IgG 糖基化的几个有趣变化。关于 ACPA-IgG Fc 尾,在关节炎发作前不久就注意到了向与促炎效应功能相关的 Fc 糖基化谱的转变,这一发现在小鼠中可能与 Th17 细胞的影响机制相关在这种情况下,是 II 型胶原蛋白特异性 B 细胞。在实验性关节炎中,这些 Th17 细胞在关节炎前期积累在生发中心并抑制浆母细胞中唾液酸转移酶的表达,导致 IgG 分子的表达与缺乏唾液酸的 Fc-聚糖,这是一种密切相关的表型以增强对 ITAM 的触发,即激活 Fc 受体。虽然这些观察结果表明,T 细胞介导的 ACPA B 细胞反应的影响可能与炎症性关节炎的发作存在相对密切的时间关系,但人类 RA 中过渡期的动态基本不清楚。在这方面,有趣的是,在已建立的 RA 阶段发现 ACPA-IgG 分子不仅携带 Fc 尾聚糖,而且在抗体可变(V-)结构域中也携带丰富的聚糖。这些聚糖类似于在 Fc 尾部发现的聚糖,因为两者都通过天冬酰胺(N)残基与蛋白质骨架相连,因此属于 N-聚糖家族。然而,与 ACPA Fc 聚糖相比,在 ACPA-IgG V 结构域中发现的聚糖是高度

半乳糖基化和唾液酸化的。

此外, 这些聚糖几乎存在于所有 (> 90%) 分泌的 ACPA-IgG 分子上, 而只有 15-25% 的常规血清 IgG 分子存在这种情况。事实上, 在单个 ACPA-IgG 上检测到 2 到多达 6 个 N 连接聚糖, 它们位于重链、轻链或两者中。到目前为止, 还没有描述过以相似频率携带 V 域 N-聚糖的其他自身抗体, 这提出了这些聚糖是否可以赋予 ACPA-IgG 可能与疾病相关的效应功能的问题。目前, 这个问题仍有待回答, 特别是对于分泌型 ACPA-IgG。然而, V 域聚糖的大量存在对于 ACPA B 细胞反应及其发展提供了信息, 因为 N-糖基化需要在 V 域的蛋白质骨架中存在定义的共有序列。这种 N-糖基化共有序列由一个三肽序列 [Asn - X - Ser/Thr (其中 X 是除脯氨酸以外的任何氨基酸)] 组成, 该序列仅由种系库的极少数 V 区基因编码。因此, 表达 V 域糖基化 B 细胞受体 (BCR) 的 B 细胞必须要么表达这些 V 区之一 (这将导致高度受限的抗原特异性库), 要么在 V 区, 可能在体细胞超突变期间发生, 该过程通常在辅助 T 细胞影响下的生发中心反应期间启动。事实上, 瓜氨酸化抗原特异性 BCR 的详细序列分析表明, 在几乎 90% 的 ACPA-IgG V 区中存在 N-糖基化位点, 这远远超过了健康库中此类位点的频率。然而, 重要的是, 所有检测到的位点确实是由突变产生的, 这使得表达 ACPA 的 B 细胞很可能在其发育和/或扩张过程中接受 T 细胞的帮助。同时, 这提出了一个有趣的问题, 即无症状自身免疫早期的 ACPA-IgG 是否也显示出相似程度的 V 区 N-糖基化, 或者该特征的出现是否可以作为信号传导 T 细胞的标志物有助于向自身免疫性疾病的过渡阶段。到目前为止, 已有两项研究对该问题进行了调查, 均表明 ACPA-IgG V 区糖基化已经可以在临床前 RA 阶段发现。然而, 值得注意的是, 北美土著 RA 患者的 ACPA 阳性一级健康亲属的 ACPA V 结构域糖基化程度显著低于已确诊的 RA 患者。事实上, 疾病前阶段的高度 V 域糖基化是向炎症性关节炎转变的有力预测因素。此外, 第二项研究表明 HLA-SE 等位基因的存在与 ACPA-IgG V 域糖基化程度之间存在关联。总之, 这些观察结果与 T 细胞帮助的概念非常吻合, 因为它可以触发预先存在的 ACPA B 细胞对可能影响或驱动疾病沉淀的阶段的反应成熟。然而, 由于在关节炎发作前几年已经在某些个体中存在高度 V 结构域糖基化, 因此 T 细胞诱导的 ACPA B 细胞反应成熟可能不是单一事件, 而是一个过程需要多轮重复的 T 细胞帮助, 可能由不同的抗原和/或不同的 T 细胞驱动, 这些 T 细胞可以持续数年。此外, 可以

想象, 可能还涉及到其他尚未确定的因素, 这些因素会影响这一过程的动态。

五、炎症滑膜炎的起始阶段

上面讨论的方面描述了我们目前对导致具有 ACPA 反应的患者发生疾病的免疫过程的理解。然而, 这些过程如何最终导致关节滑膜炎和骨骼侵蚀, 目前尚不清楚。正如下面将要讨论的, ACPA 本身作为功能性自身抗体有助于早期炎症变化和骨质流失的假设一直存在争议, 仍需要详细调查。然而, 间接证据表明, 无论是否具有自身反应性, B 细胞都与滑膜炎的发生和在此过程中观察到的骨骼变化有关。例如, 在患有关节痛的 ACPA 和/或 RF 阳性高危个体中, 用利妥昔单抗 (一种靶向由未成熟、幼稚和记忆 B 细胞表达的 CD20 分子的单克隆抗体) 治疗性消耗 B 细胞会导致一些延迟在向炎症性关节炎的转变中。此外, 发现一部分高危个体在关节炎前期的循环中含有显性 B 细胞克隆 (可能是浆母细胞), 这一特征与进展为 RA 密切相关。有趣的是, 这些克隆在关节炎阶段从循环中消失并在滑膜组织中可检测到, 这增加了浆母细胞向滑膜室的早期迁移可能参与引发滑膜炎的可能性。事实上, 早期研究已经证明, 在已确诊疾病的患者的不同关节中存在相关的 B 细胞克隆。值得注意的是, 无论是否存在 ACPA, 都观察到 B 细胞在关节炎前期的克隆扩增, 而扩增克隆的特异性至今仍未知。尽管如此, 已在滑膜室中检测到表达 ACPA 的 B 细胞和浆细胞, 并且克隆扩展、推测激活的 B 细胞作为向关节炎转变的驱动因素的概念与上述数据非常吻合。因此, 这个概念值得更详细的研究, 特别是关于它对治疗干预的顺从性。从更结构的角度来看, 小鼠的组织学研究 和人类 RF 和/或 ACPA 阳性高危个体的联合活体研究表明, 滑膜组织直到不久前 (小鼠为几天的时间跨度) 才保持正常。肉眼可见/临床可检测到的关节炎的发作。在动物模型中, 巨噬细胞样滑膜细胞的激活和 CD4+ T 细胞的浸润被认为是最早的组织学事件。

此外, 在实验性关节炎的临床前阶段, 注意到炎症细胞浸润肌腱鞘和在发炎肌腱附近形成破骨细胞。在人类中, 对 CSA 患者的影像学研究表明, 在 RA 的关节炎前期, 存在不同程度的滑膜炎、骨髓水肿和/或腱鞘炎形式的亚临床炎症。这种亚临床 MRI 炎症与临床关节炎发展相关, 并且在几周到几个月内出现在关节炎之前。值得注意的是, 这种亚临床炎症的一般特征并不局限于自身抗体阳性的个体, 也可以在 ACPA 阴性的亚组中发现。此外, MRI 亚临床炎症也与关节糜烂的发展有关。事实上, 在 ACPA 阳性的健康个体中已经可以检测到骨结构

的结构变化, 以及骨矿物质密度的损失。同样在早期关节炎中, 骨矿物质密度的降低是 ACPA 阳性亚群的一个显著特征, 并且机制研究表明, 活化的 B 细胞可以通过分泌 RANKL 来促进这一过程。然而, 到目前为止, 关于不同关节相关结构(骨、滑膜、肌腱)中亚临床炎症发展的事件顺序, 即炎症是从关节内开始还是从“外部”开始, 仍然不完全清楚。在对无关节炎的 ACPA 阳性个体的横断面分析中, MRI 检测到的腱鞘炎是最普遍的特征, 其次是滑膜炎, 较少见的是骨髓水肿。在对 CSA 患者进行 MRI 纵向成像分析时, 发现腱鞘炎和滑膜炎是最早的特征, 而骨髓水肿(含有淋巴细胞浸润的骨炎的替代物)似乎是次要事件。在 ACPA 阳性和 ACPA 阴性 RA 的发展阶段是否是这种情况需要更详细的调查, 特别是因为 ACPA 阳性个体与 ACPA 阴性对应物相比在就诊时已经表现出更高的骨炎评分。然而, 无论时间关系如何, 几项研究表明, 骨髓水肿(骨炎)与早期未分化关节炎和早期 RA 中骨侵蚀的发展密切相关, 但也与疾病的确切阶段无关, 与滑膜炎无关。总而言之, 滑膜炎和骨炎发病的(免疫)机制需要进一步描述, 作为这一阶段的有针对性的干预措施, 有望预防疾病。与在健康中 ACPA 阳性阶段的关节炎转化率低, 因此临床试验的实施很困难, 临床怀疑关节痛的阶段现在已经明确定义并且试验的实施是可行的。然而, 干预的选择需要从相当经验的方法转向基于对潜在疾病过程的详细了解的有针对性的干预。在这个阶段是否可以(仍然)预防慢性病仍有待证明, 但由于(非常)早期干预 RA 增加了达到无药物持续缓解(治愈的代表)的机会, 前提是有利的。

六、诊断

在疾病早期, RA 可能仅涉及 1 个或多个关节。同时甚至更早出现肌腱炎症(腱鞘炎)。通过彩色多普勒超声或钆增强磁共振成像可以检测到腱鞘炎, 例如尺侧腕屈肌腱和亚临床滑膜炎, 这表明关节内软组织扩张或血管增生。滑膜。RA 没有诊断标准。然而, 2010 年的分类标准, 虽然主要是为识别 RA 临床研究中的同质患者群体而制定的, 但可能有助于医生建立诊断; 最近的一份报告总结了分类和诊断之间的差异。RA 的分类要求存在至少 1 个临床肿胀关节和评分系统的 10 分中的至少 6 分。基于体格检查或超声或磁共振成像的关节受累最多可贡献 5 分; RF、ACPA 水平升高或两者兼有可提供 2 分额外积分(或 3 分水平 > 正常上限的 3 倍); 和升高的急性期反应物(APR)反应, 例如增加的 CRP 水平或红细胞沉降率, 以及症状持续时间(6 周), 每项加分 1

分。这些 2010 年标准的敏感性为 82%, 特异性为 61%。与 1987 年标准相比, 新分类标准的敏感性提高了 11%, 特异性降低了 4%。由于早期诊断和治疗可防止 90% 早期 RA 患者的关节损伤进展, 尽快识别 RA 患者非常重要。可能表明可能存在 RA 的具体症状包括掌指关节、跖趾关节或两者的关节疼痛和肿胀, 持续 30 分钟或更长时间的手指关节晨僵, 以及自身抗体阳性。初步评估需要检查关节以及进行血清学检测用于自身抗体和 APR。对于随访, 联合评估、评估 APR 和评估患者报告的结果(例如患者对疾病活动的总体评估和身体功能评估)非常重要。包括关节计数的综合测量, 即触痛和肿胀关节的数量, 构成了在实践(和试验)中评估 RA 疾病活动的最佳方法, 因为它们在同一评分中捕获了最重要的疾病方面。这些评分, 即临床疾病活动指数(CDAI)、使用 28 个关节计数的疾病活动评分(DAS28)或简化的疾病活动指数(SDAI), 与损伤进展和功能障碍等结果相关。这些措施可以量化疾病活动, 并且已经定义了基于这些指数的特定切点的疾病活动状态以帮助指导治疗。治疗目标包括缓解, 定义为无疾病活动和低疾病活动, 对应于轻度残留活动, 损伤进展风险低; 因此, 这两种状态与中度和高度疾病活动状态形成对比, 这表明随着时间的推移疾病进展不受控制。在所有可用的指数中, CDAI 是最容易执行的。它是 4 个变量的简单数字总和: 肿胀和压痛关节(使用 28 个关节计数)、患者整体评估和评估者整体评估, 均采用 10 厘米视觉模拟量表。CDAI 范围从 0 到 76(分数越高越差)。评估工具, 主要是 CDAI, 应用于使用“达到目标”的方法来跟踪治疗。该策略包括根据需要进行治疗和调整治疗, 以在 3 个月内将疾病活动指数改善至少 50%, 从而在 6 个月内有超过 50% 的概率达到低疾病活动或缓解。治疗目标是达到临床缓解(尤其是早期 RA)或低疾病活动性(如果无法实现缓解, 则在已确立的 RA 中)。CDAI 或 SDAI 表示的临床缓解是身体机能得到最大改善并且关节损伤的进展停止的状态。美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)最近基于布尔方法或基于指数(即 SDAI 和 CDAI)定义了缓解标准。应根据这些指标的定义调整治疗以达到临床缓解。

七、结论

尽管近年来取得了重要进展, 但 RA 的病因仍不清楚。我们对疾病前期和关节炎早期阶段的免疫学变化的理解有了很大提高, 我们现在可以剖析炎症部位组织的细胞组成的粒度。目前基于自身免疫性炎症的免疫抑制策略从本质上改善了症状并延缓了破坏性进展。2010 年

分类标准有助于早期识别 RA 患者进行临床研究, 并可能为临床诊断提供信息。治疗效果应通过 CDAI 等疾病活动指标进行密切监测。

参考文献:

- [1]D. van der Woude, J.J. Houwing-Duistermaat, R.E. Toes, T.W. Thomson, J. Worthington, et al., Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 60 (2009) 916 - 923.
- [2]T.C. Messemaker, T.W. Huizinga, F. Kurreeman, Immunogenetics of rheumatoid arthritis: understanding functional implications, *J. Autoimmun.* 64 (2015) 74 - 81.
- [3]J. Hammer, F. Gallazzi, E. Bono, R.W. Karr, J. Guenot, P. Valsasini, et al., Peptide binding specificity of HLA-DR4 molecules: correlation with rheumatoid arthritis association, *J. Exp. Med.* 181 (1995) 1847 - 1855.
- [4]P.K. Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester, The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 30 (1987) 1205 - 1213.
- [5]T.W. Huizinga, C.I. Amos, A.H. van der Helm-van Mil, W. Chen, F.A. van Gaalen, D. Jawaheer, et al., Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 3433 - 3438.
- [6]K.N. Verpoort, F.A. van Gaalen, A.H. van der Helm-van Mil, G.M. Schreuder, F.C. Breedveld, T.W. Huizinga, et al., Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 3058 - 3062.
- [7]S. Raychaudhuri, C. Sandor, E.A. Stahl, J. Freudenberg, H.S. Lee, X. Jia, et al., Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis, *Nat. Genet.* 44 (2012) 291 - 296.
- [8]A.S. Kampstra, J. van Heemst, A.K. Moustakas, G.K. Papadopoulos, T.W. Huizinga, R.E. Toes, The increased ability to present citrullinated peptides is not unique to HLA-SE molecules: arginine-to-citrulline conversion also enhances peptide affinity for HLA-DQ molecules, *Arthritis Res. Ther.* 18 (2016) 254.
- [9]E. Tarcsa, L.N. Marekov, G. Mei, G. Melino, S.C. Lee, P.M. Steinert, Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 30709 - 30716.
- [10]A.H. van der Helm-van Mil, K.N. Verpoort, F.C. Breedveld, T.W. Huizinga, R.E. Toes, R.R. de Vries, The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 54 (2006) 1117 - 1121.
- [11]A.H. van der Helm-van Mil, T.W. Huizinga, R.R. de Vries, R.E. Toes, Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 56 (2007) 1728 - 1735.
- [12]E.A. Stahl, S. Raychaudhuri, E.F. Remmers, G. Xie, S. Eyre, B.P. Thomson, et al., Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci, *Nat. Genet.* 42 (2010) 508 - 514.