

## 反应性关节炎的诊断和治疗

李伟胜<sup>1</sup> 邓永发<sup>1</sup> 张宏伟<sup>2</sup> 张磊<sup>3</sup>

(1. 新疆阿克苏农一师医院,新疆 阿克苏 843000; 2. 贵阳中医学院,贵州 贵阳; 3. 中国中医研究院望京医院,北京)

反应性关节炎的定义仍不统一。以往认为是指身体其他部位感染后诱发的非化脓性关节炎,该定义表明了关节非脓毒性炎症的性质,强调与其它部位炎症的关联。而近来的研究结果对此定义提出了质疑,原因是关节液培养并未发现细菌生长。

### 1 发病机制

反应性关节炎往往因泌尿生殖系或肠道感染诱发,相关的致病菌包括弧菌属、溶组织内阿米巴、兰氏贾第鞭毛虫、沙门菌、志贺菌、耶尔森菌属和螺旋体属、沙眼衣原体、淋球菌、解脲支原体<sup>[1,2]</sup>。此外,鸚鹑热衣原体、肺炎衣原体、链球菌和葡萄球菌也可诱发<sup>[3]</sup>。然而,关节内存在有活性的微生物尚缺乏确切证据<sup>[4,5]</sup>,而且前驱感染与出现关节炎并发症之间的间隔似乎说明该病更可能是一种免疫性反应。

反应性关节炎属血清阴性脊柱关节病的范畴<sup>[6]</sup>,外周关节症状是其特征性表现。血清阴性脊柱关节病还包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、肠病性关节炎和青少年型脊柱关节炎(也称“未定型脊柱关节病”,最后往往发展为强直性脊柱炎)。据统计,有 5%~30%的病人在未来 20 年里会出现慢性关节炎,50%有周围关节症状,30%的人会出现骶髂关节炎。在免疫遗传方面,血清阴性脊柱关节病的一个共同特征是与 HLA-B27 基因的相关性,在反应性关节炎病人中,80%为 HLA-B27 阳性。故有人提议依此将其分为两类:即 HLA-B27 相关型和非 HLA-B27 相关型<sup>[7]</sup>。

近 20 年来,对与反应性关节炎相关联的 HLA-B27 基因和血清阴性脊柱关节病已有所认识,但其发病机制仍不完全清楚。在强直性脊柱炎中,HLA-B27 阳性者占 96%,而普通人群中占 0.8%。类风湿关节炎中 90%以上的病人 HLA-DR1 或 HLA-DR4 呈阳性,而在普通人群中只占 0.35%<sup>[8]</sup>。HLA-B27 基因与反应性关节炎的关系也很密切,不到 1%的非淋球菌性尿道炎患者可发生反应性关节炎,其中 80%的个体为 HLA-B27 阳性。一些文献报告提示,HLA-B27 调控下 T 细胞对微生物抗原的反应在发病机制中起重要作用<sup>[6]</sup>。但目前尚无足够的证据说明血清阴性脊柱炎是由细菌和 HLA-B27 交互反应而引起的自体免疫性疾病<sup>[9]</sup>。

虽然 HLA-B27 抗原和某些微生物发生交互反应而导致免疫反应和组织损伤的证据不足,但 HLA-B27 亚型肽呈作用可能与发病机制相关<sup>[10]</sup>。目前比较流行的观点是“关节源性肽理论”,即 HLA-B27 作为细胞毒素 T 细胞反应的限制因素,该反应由来源于致病微生物的关节源性肽所诱导,并在 T 细胞分子拟态中以局部存在的细菌抗原或交互反应的关节特

异性自身抗原的形式留存,这样就解释了疾病的组织特异性<sup>[11]</sup>。该理论以细菌的迁移或细菌激发关节局部滑膜液免疫反应的产物为基础,而我们已知关节内确实有微生物存在<sup>[4,5]</sup>。而且,细菌跨越粘膜屏障对反应性关节炎影响是最大的,至少它们能够在细胞内存活。目前还知道有一种对应耶尔森菌的 IgA 型抗体产物,它能使关节内的抗原性物质长期存留。这一发病机制还需要主要组织相容性复合体 MHC 对反应性关节炎中滑膜 T 细胞反应的限制作用来证实<sup>[12]</sup>。

### 2 临床诊断

反应性关节炎的诊断并不困难,近三周内有感染史,有非对称性单关节或少关节炎的典型症状,有时可合并关节外表现,即可诊断为反应性关节炎。反应性关节炎的诊断还缺乏特异性的诊断试验,前驱感染是确定诊断的一项依据,间隔通常定为 1~7 天,最多不超过 4 周<sup>[13]</sup>。反应性关节炎通常均有 1~3 周的潜伏期,前驱感染症状可迅速恢复,但不久即可出现关节的疼痛和关节外的其他症状。典型病例发生在 HLA-B27 阳性的年轻人,表现为下肢负重大关节的非对称性少关节炎,而在幼儿中罕见。单一关节表现占 5%~20%。继生殖系统感染和肠道感染后发病的关节炎的临床特征类似,而且难以区分,一般特征性地起始于尿道炎或腹泻发作后 1~3 周。值得注意的是,尿道炎的症状也会出现在由肠道感染引发的反应性关节炎中。近年来的文献提示,反应性关节炎和赖特综合症似有等同或通用之势,但后者更具有典型的关节炎、结膜炎、尿道炎三联征<sup>[14]</sup>。继肠道感染后发病的患者男女比例相同,继生殖系感染后关节炎则主要发生在男性,一般由性感染所致。全身症状往往较轻,即便有发热也是低热。

反应性关节炎的关节症状和所有的脊椎关节炎病例一样,肌腱末端炎是突出的表现之一,甚至是唯一的表现。炎症病变典型地发生在肌腱附着于骨的部位,而不在滑膜,表现为腊肠指(趾)的症状,与炎症主要局限在滑膜组织的类风湿性关节炎正好相反。其中跟腱炎和跖腱膜炎是反应性关节炎病人的常见症状,其他关节外表现也是有价值的诊断依据。Lauhio 等<sup>[15]</sup>对 40 例反应性关节炎病人进行了研究,发现其中 5 例有眼部炎症,13 例有尿道炎,14 例有肌腱末端炎,5 例有皮肤粘膜的损害。粘膜损害中,10%的耶尔森菌性关节炎病人发生结节性红斑<sup>[11]</sup>。反应性关节炎患者结肠镜检发现回肠末端、结肠的局限性结肠炎占 30%~50%,这引出了一个有意义的问题,即这种疾病的发病机制本质上都有抗原微生物侵入粘膜内,而且机体可能缺乏免疫防御体系<sup>[16]</sup>。

关节炎初次发作常在 6 月内就可恢复,而复发率为 15%~50%。5%~30% 的病例转为慢性<sup>[2]</sup>。对不同感染因素诱发的反应性关节炎的研究发现,完全缓解后,反应性关节炎仍可由其它的微生物抗原再次激发,引起暴发性复发甚至导致慢性关节炎。因此,反应性关节炎的发生似乎主要取决于宿主的基因结构而非病原菌的类型。在那些严重的、慢性的及复发的病例中,脊柱明显地易受侵犯。而且,复发的病例中强直性脊柱炎占 20%~50%。

骨科和风湿病科医生共同关心的一个问题就是反应性关节炎与其他类型关节炎的鉴别。尽管发病机制不同,但通常认为细菌性关节炎的特征在反应性关节炎中也存在(滑液中含有较多的白细胞成分,发热,血沉增快)。细菌性关节炎往往指在关节内有活性细菌增殖,可能导致对软骨的破坏;而反应性关节炎由致病菌在基因易感宿主体内的抗原特性所引起。两种疾病临床上表现可能类似,但细菌性关节可由既往史,发病年龄,并存的关节炎来明确诊断,滑膜液细菌培养往往呈阳性<sup>[17]</sup>。其他需鉴别诊断的还有牛皮癣性关节炎和软骨钙质沉着病(假性痛风)<sup>[17]</sup>。

### 3 治疗

反应性关节炎大多数患者病程有自限性,往往能在 6 月内自行缓解。但远期预后情况取决于决定于两个因素:即 HLA-B27 的存在和前驱感染的复发<sup>[16]</sup>。初次发作时 HLA-B27 阴性者比 HLA-B27 阳性者症状要轻。对症治疗以非甾体类抗炎药物(NSAIDs)作为首选,还包括物理治疗,皮质类固醇关节腔内注射等。自从在关节腔内发现微生物以来,又提出了一些新的治疗方案,尤其是对衣原体激发的反应性关节炎。重要的是要避免原发病源菌的再次感染。目前认为多种抗生素同时具有免疫调节和抗胶原溶解的潜能,抗生素除了用于前驱感染的治疗以外,也可用于反应性关节炎的急性期治疗及慢性迁延期治疗。而对慢性的破坏性病例,应使用抗风湿治疗,类似于类风湿性关节炎的治疗。

**3.1 针对原发感染的治疗** 对性传播感染引发的反应性关节炎,用抗生素治疗初发的尿道炎(衣原体或淋球菌)是非常重要的,患者的性伴侣也应同时进行治疗。而肠道感染激发的反应性关节炎应用抗生素治疗则效果不明显<sup>[10]</sup>。尽管在肠源性反应性关节炎的初发阶段使用奎宁治疗的效果尚不肯定,但对 HLA-B27 阳性,有腹泻或大便中致病菌呈阳性的反应性关节炎患者,应使用奎宁治疗 2 周。

**3.2 急性期长期应用抗生素** 近来随着衣原体颗粒,耶尔森菌、沙门氏菌抗原的发现<sup>[5]</sup>,加之短期应用抗生素治疗反应性关节炎急性期无效<sup>[18]</sup>,因此对抗生素治疗能否改善病情和预后仍有争议。Pott 及 Panayi 和 Clark 研究了两组无对照的长期使用抗生素治疗的结果,认为长期使用抗生素可能有效<sup>[19]</sup>。抗生素应在发病的初期即开始使用,对疾病的预后和症状均有改善;而在疾病的进展期内应用效果则不明确<sup>[20]</sup>。针对沙眼衣原体激发致反应性关节炎的双眼、安慰剂对照、随机性研究<sup>[15]</sup>显示,为期三个月的四环素族抗生素治疗可明显缩短病程,减轻关节肿胀和疼痛。而抗生素对于肠源性反应性关节炎的作用不明显<sup>[21]</sup>,可能是由于发病机制不同或对不同的抗生素反应不同。抗生素对与衣原体相关的反应性关节

炎的治疗也可能有效<sup>[22]</sup>,Ziedler<sup>[23]</sup>证实长期使用强力霉素治疗衣原体源性关节炎有效。除了抗生素的抗菌特性外,四环素族还能通过抑制间质胶原酶的作用来减轻炎症<sup>[3,19]</sup>,通过抑制中性白细胞功能<sup>[24]</sup>和抑制氧化反应而减轻炎症介质导致的组织破坏。最近发现治疗水平的四环素类并不会直接抑制人体中性白细胞间质胶原酶的活性,但可抑制潜在的人体中性白细胞胶原酶的氧化活性<sup>[25]</sup>,这样就防止了关节组织的破坏。因此,使用四环素族的药物治疗反应性关节炎是利用其抗炎作用,而非抗菌作用<sup>[20]</sup>。近年还有研究表明,除了对衣原体激发的反应性关节炎,抗生素对其它反应性关节炎的病程进展并不起作用<sup>[26]</sup>。

**3.3 慢性期的抗生素治疗** 抗生素治疗能否改善反应性关节炎的慢性症状、骶髂关节炎、强直性脊柱炎的问题仍有争议。Ziedler<sup>[23]</sup>认为在衣原体源性关节炎中,无论病程长短,延长使用抗生素的效果要优于非甾体类抗炎药物(NSAIDs)。而另一项双盲试验<sup>[27]</sup>对 36 例肠源关节炎患者应用环丙沙星治疗 3 个月,结果治疗组病人关节痛、晨僵、活动痛等症状明显减轻,而安慰剂组关节评分指数和血沉明显降低。还有人提出对一些以关节炎表现为特征的莱姆病患者,宜用抗生素治疗(头孢曲松钠,2g/d,静点 2 周)<sup>[28]</sup>。

**3.4 慢性反应性关节炎的抗风湿治疗** 由于反应性关节炎的慢性期往往没有类风湿性关节炎的常见症状,如全身不适、疲劳和关节功能障碍等,因此以往治疗上不常使用抗风湿药物。但近来对一些病程较长的病例使用抗风湿治疗却取得了明确的效果,可预防严重的关节破坏。抗风湿药物中,文献提到最多的是水杨酸偶氮磺胺吡啶,研究表明其对周围性和中枢性关节炎患者都有较好的效果。一组 15 例 HLA-B27 阳性反应性关节炎患者平均治疗时间为 13 个月,3~6 个月后,所有患者的病情都有了明显的改善,而对强直性脊柱炎则缺乏明确的效果。使用金制剂、青霉胺、氨甲喋呤治疗反应性关节炎也有报道,但氨甲喋呤用于皮肤粘膜损害治疗效果显著,而关节炎症状似乎没有改变。烷基化物如环磷酰胺用于暴发病例中也取得了疗效。总之,关于抗风湿药物,有充分的证据表明,水杨酸偶氮磺胺吡啶对缓解慢性期治疗周围和中枢症状有效,尤其是那些源自肠道感染的患者。而抗风湿药物,如金制剂和硫唑嘌呤,对于活动性和破坏性的周围型表现病例效果较好。氨甲喋呤可用于皮肤粘膜受侵的慢性反应性关节炎患者。

**3.5 反应性关节炎的中医治疗** 反应性关节炎应属“痹证”的范畴。《内经》中论及“风寒湿三气杂至,合而为痹”,认为风寒湿邪为致病外因,但更强调“邪之所凑,其气必虚”而突出以“正气虚”为内因。反应性关节炎的病因病机应为肝肾不足,气血虚弱,复感风寒湿邪所致。基本病理特点为正虚有邪,寒热错杂。

### 参考文献

- 1 Lauhio A, Nordstrom D, Sorsa T, et al. Long-term treatment of reactive arthritis with tetracycline. In: Machtey I. Progress in rheumatology. Rheumatology Service, Goida Medical Center, Petah Tiqua, 1994, 5: 84-89.
- 2 Keat A. ABC of rheumatology: Spondylarthropathies. Br Med J, 1995,

310:1321-1324.

3 Lauhio A, Konttinen YT, Tschache H, et al. Reduction of matrix metalloproteinase 8-neutrophil collagenase levels during long-term doxycycline treatment of reactive arthritis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38:400-402.

4 Wordsworth BP, Hughes RA, Allan I, et al. Chlamydial DNA is absent from the joints of patients with sexually-acquires reactive arthritis. *Br J Rheumatol*, 1990, 29:208-210.

5 Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, et al. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients with polymerase chain reaction. *Lancet*, 1992, 340:81-82.

6 Keat A. Reactive arthritis. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 455:201-206.

7 Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Am Rheum Dis*, 1999, 58(12):737-741.

8 Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol*, 2000, 49(4):305-311.

9 Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27? *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(10):598-610.

10 van der Linden S, van der Heijde D. Clinical aspects, outcome assessment and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12(4):263-268.

11 Kingsley GH. Reactive arthritis: a paradigm for inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol (Suppl 8)*, 1993, 11:29-36.

12 Sieper J, Kingsley G, Palacios-Boix A, et al. Synovial T lymphocyte-specific immune response to Chlamydia trachomatis in Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum*, 1991, 34:588-598.

13 Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol*, 2000, 27(9):2185-2192.

14 Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *J Am Osteopath Assoc*, 2000, 100(2):101-104.

15 Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of a three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum*, 1991, 34:6-14.

16 Mielants H, Veys EM, Goemaere S. A prospective study of patients with spondylarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut history. *J Rheumatol*, 1993, 20:1353-1358.

17 Kortekangas P. Bacterial arthritis of the adult knee joint. Thesis. *Annales Universitatis Turkuensis*, 1994, 155:1-103.

18 Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, et al. Early enteric treatment of reactive arthritis associated with enteric infections, clinical and serological studies. *Br Med J*, 1990, 30:1299-1302.

19 Konttinen YT, Lindy O, Suomalainen K, et al. Substrate specificity and activation mechanisms of collagenase from human rheumatoid synovium. *Matrix*, 1991, 11:395-403.

20 Toivanen A. Bacteria-Triggered reactive arthritis: implications for antibacterial treatment. *Drugs*, 2001, 61(3):343-351.

21 Barth WF, Segal K. Reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Am Fam Physician*, 1999, 60(2):499-507.

22 Schumacher HR Jr. Reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998, 24(2):261-273.

23 Ziedler H. Rheumatologists confirm role of Chlamydia in arthritis. *Curr Antibiot Ther*, 1992.

24 Gabler WL, Creamer HR. Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Periodont Res*, 1991, 26:52-58.

25 Lauhio A, Sorsa T, Lindy O, et al. The anticollagenolytic potential of lymecyclin in the long-term treatment of reactive arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992, 35:195-198.

26 Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12(4):300-305.

27 Toivanen A, Yli-Kerttula T, Luukkainen R, et al. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1993, 11:301-307.

28 Caperton EM, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, et al. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 1991, 150:1677-1680.

(收稿:2002-02-09 编辑:李为农)

## 第十次全国中西医结合创伤骨科学术研讨论文征文

第十次全国中西医结合创伤骨科学术研讨会将于 2002 年 10 月 25~28 日在重庆召开,本次会议将采用专家专题报告和与会者的论文相结合的形式进行学术交流。现将会议征文有关事宜通知如下:

### 一、征文内容

1. 交流中西医结合治疗创伤骨折的经验成果;
2. 探讨中国接骨学的新认识、新理论;
3. 骨与关节损伤的相关问题及基础研究;
4. 颈肩腰腿痛的诊断及中西医结合治疗的新技术;
5. 四肢骨折及关节内骨折固定新技术,脊柱脊髓损伤基础及临床研究。

### 二、征文要求

1. 要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字精炼;全文(3000 字以内)及摘要(800 字以内)各两份(文稿请打印,手写稿须字迹清晰)。
2. 请将论文题目、作者姓名、单位、邮编写清楚,并附盖有本单位公章的介绍信一份,请自留底稿,概不退稿。
3. 论文截稿日期为 2002 年 8 月 30 日(以邮戳为准),来稿请寄重庆市渝中区中山支路 142 号重庆铁路分局两路口门诊部曾令璧、李孝菊收,邮编 400014,联系电话 023-63442417。

本次会议可授予国家级医学继续教育学分,并发给论文证书,同时邀请中科院院士、三军医大创伤研究所主任王正国院士及三军大、重医大等专家学者参加。