

· 老年人免疫疾病专栏 ·

晚发型强直性脊柱炎 34 例临床特点分析

杨明灿, 魏秋静, 祁军, 李秋霞, 廖泽涛, 林智明, 张艳丽, 吕青, 胡载颖, 古洁若

(中山大学附属第三医院风湿免疫科, 广州 510630)

【关键词】脊柱炎, 强直性; 晚发型; 临床特点

【中图分类号】R593.23

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00230

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种原因未明的、慢性、进行性、全身性、炎性疾病, 主要侵犯骶髂关节以及中轴关节。此病多发生于青壮年, 绝大多数于 40 岁前发病, 主要集中于 20~30 岁, 40 岁以后发病的比较少见, 称为晚发型强直性脊柱炎 (late-onset ankylosing spondylitis, LAS)。LAS 临床上相对少见, 国内外报道并不多, 容易误诊, 为提高对 LAS 的认识, 现将中山大学附属第三医院收治的 34 例 LAS 临床资料整理总结如下。

1 对象与方法

1.1 对象

对 2010 年 1 月至 2012 年 3 月于中山大学附属第三医院风湿免疫科门诊就诊的 AS 患者按照首次发病年龄 ≥ 40 岁进行筛选, 其中有 34 例 LAS 患者的一般资料、临床特点、实验室检查指标和影像学检查 (X 线) 资料均齐全。这些 LAS 患者均符合 1984 年修订的 AS 纽约诊断标准, 并排除了骨关节炎、弥漫性特发性骨肥厚、致密性骨炎、银屑病性关节炎、反应性关节炎等其他脊柱关节炎。

1.2 研究指标

主要包括男女发病比例、年龄、病程、首发情况、脊柱和外周关节受累情况、关节外表现、发病类型、家族史、评价病情活动性的相关指标、X 线检查以及误诊情况。

1.3 统计学处理

利用 SPSS17.0 统计软件进行描述性统计。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用率 (%) 表示。

2 结果

2.1 一般资料

首发年龄 ≥ 40 岁以后的 AS 患者共 34 例, 其中男性 24 例, 女性 10 例, 男女比例为 2.4 : 1; 年龄 41~70 岁, 平均 (51.06 \pm 7.42) 岁; 首次发病年龄为 40~57 岁, 平均 (44.79 \pm 4.35) 岁; 病程 1 个月~25 年, 平均

(6.26 \pm 6.54) 年。

2.2 首发病状

以中轴关节症状起病的有 22 例, 包括 21 例以腰背痛起病和 1 例颈椎疼痛起病; 以臀区疼痛起病的有 5 例; 以膝关节肿痛起病的有 5 例; 以踝关节肿痛以及足跟痛起病者 3 例; 以髌关节疼痛起病者 1 例; 腰背痛和膝关节肿痛同时起病者 1 例。

2.3 中轴关节受累

多达 31 例患者出现了炎性腰背痛症状, 该症状平均已经有 (2.12 \pm 3.02) 年的病史, 有 30 例患者在接受专科体检时被发现已有脊柱畸形、活动受限或脊柱压痛。

2.4 外周关节炎

曾经出现过外周关节炎的患者 13 例, 其中包括累及手指小关节 1 例, 肩关节受累 1 例, 单侧或双侧膝关节炎 8 例, 踝关节炎 3 例。

2.5 肌腱端炎

包括跟腱、跖底筋膜、胸壁等部位, 共有 7 例受累。

2.6 髌关节受累

有 18 例患者出现过髌关节部位或腹股沟区疼痛的症状或关节活动受限的体征, 其中 14 例患者接受专科体检时均出现不同程度的髌关节活动范围受限。

2.7 眼炎

有 3 例患者出现过眼炎。

2.8 腊样指

有 1 例患者发病过程中出现了腊样指。

2.9 发病类型

单纯中轴受累的患者有 19 例, 单纯外周受累的患者 4 例, 同时累及中轴和外周关节的混合型患者 11 例。

2.10 家族史

患者的一级亲属中有同样确诊为 AS 的患者 8 例, 没

有 AS 家族史的患者有 23 例, 还有 3 例患者有可疑为 AS 尚未确诊的一级亲属。

2.11 疾病评估

红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 平均水平, 分别为 (29.1 ± 22.8) mm/h 和 (24.9 ± 26.5) mg/L, Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDI) 和 Bath 强直性脊柱炎功能指数 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) 分别为 3.50 ± 2.57 和 2.46 ± 3.15 。

2.12 误诊情况

从首次发病到确诊为 AS, 经历的时间从 1 个月~15 年, 平均时间为 (4.59 ± 4.69) 年。误诊为腰椎间盘突出症 4 例、类风湿关节炎 3 例、骨质增生 1 例。

2.13 X 线检查

2.13.1 骶髂关节 双侧 II 级 13 例, 双侧 III 级 14 例, 双侧 IV 级 7 例。

2.13.2 中轴关节 34 例患者中有 32 例在确诊时已经出现脊柱受累, 包括不同程度的椎体骨质疏松和方形变、椎小关节间隙模糊变窄、椎旁韧带钙化、骨赘骨桥形成。其中, 有 9 例患者有晚期“竹节样脊柱”改变。

2.13.3 外周关节 16 例患者有双侧或单侧的髋关节受累的表现, 出现不同程度的软骨下骨不规则硬化、关节面毛糙或虫蚀状破坏、关节面下骨质囊状改变、关节面边缘骨质增生、关节间隙模糊、狭窄或部分强直等。1 例出现双膝退行变。

3 讨论

AS 多发生于青壮年, 20~30 岁多见, 40 岁以后发病的比较少见。过去曾经普遍认为 40 岁后 AS 的病情进展缓慢或停止进展。但随着国内外对 LAS 了解逐渐增多, 发现其发病特点并非如此。随着人类寿命的不断延长, 人口老龄化不断加剧, LAS 的患病率也逐渐增多, 自 20 世纪 80 年代 Calin 等^[1]在研究中提出 AS 发病年龄增加, 对 LAS 的病例报道逐渐展开。

但是关于 LAS 的年龄界定, 目前尚无统一的标准。1991 年 Calin 等^[2]提出了 LAS 的概念, 认为 LAS 的发病年龄在 35~45 岁。但是他们的观点未得到公认, 许多其他研究给出了不同的标准, 定义 LAS 的发病年龄 ≥ 40 岁、45 岁、甚至是 50 岁。本文报道采用 40 岁作为 LAS 的发病年龄界限。

关于 LAS 的发病率, 尚没有公认确凿的数据。Amor 等^[3]进行的一项法国的流行病学研究认为 LAS 在 AS 中所占的比例在 3%~8%。Carbone 等^[4]调查发现, 在美国纽约州罗契斯特市大于 55 岁发病的 AS 患者, 其发病率预计为 2.2/100000 每年 (而各年龄段的总的发病率为 7.3/100000 每年)。而 Feldtkeller 等^[5]的研究估计德国 LAS (≥ 40 岁发病) 的发病率为 6%。2012 年最新的研究报

道 LAS 在 AS 中的比例为 3.5%^[6,7]。

既往的研究认为 LAS 有与众不同的临床特点^[2,8], Toussiro^[9]关于 LAS 和晚发型脊柱关节炎的综述中提到, LAS (首发年龄 ≥ 50 岁) 临床特点和放射学表现与早期发病的 AS (early-onset ankylosing spondylitis, EAS) 有显著的差异。由于发病年龄对 AS 患者的最初临床表现以及预后有着重要影响, 所以尽管 LAS 患者所占的比例并不高, 但也呈现出独特的临床表现、功能、放射学预后。由于统计样本量所限, 本文并没有将 LAS 与幼年发病 (juvenile-onset ankylosing spondylitis, JAS) 或者 EAS 进行比较, 而是在表 1 将中山大学附属第三医院 34 例 LAS 患者临床特点与最近发表的两篇关于 LAS 的研究数据做了比较。表 1 中所示与台湾籍和西班牙籍 LAS 患者临床特点的不同之处, 原因可能与种族差异、样本量较小以及各自界定的发病年龄不同有关。

我们的研究数据显示, 男女 LAS 的比例大约在 2.4:1。说明 LAS 并非男性患者占绝对优势, 而是与 AS 总体的性别构成类似。

LAS 首发症状仍以中轴关节疼痛为主, 64.7% (22/34) 的患者以腰背部疼痛首发, 其次为外周关节的症状。这与 JAS 多以外周关节炎起病有所不同。

Dubost 等^[10]研究 30 例 LAS 患者临床特点时, 认为外周关节和中轴关节同样受累。本研究数据显示, LAS 的关节受累仍然以中轴和下肢大关节炎为主。超过 90% (31/34) 的患者有炎性腰背痛。颈椎疼痛被认为是 LAS 较为特异的临床表现^[7,9], 依照大多数 AS 患者病变部位由骶髂关节和腰椎上行发展的特点来看, 较早出现颈椎疼痛预示着疾病进展的速度较快或病情较重。本研究中有 1 例患者以颈部疼痛起病, 但没有记录 LAS 患者在整个病程中是否出现过“颈椎疼痛”症状。国内外研究^[6,7,11,12]认为骶髂关节及腰椎的影像学改变总体来说较严重, 我们的调查也显示出 94% (32/34) 的 LAS 患者在确诊时已有中轴关节受累, 甚至约 26% (9/34) 的 LAS 患者就诊时已经出现了疾病晚期才有的典型“竹节样脊柱”, 61.8% (21/34) 的患者骶髂关节呈晚期改变 (III~IV 期), 这提示 LAS 患者病程并非缓和。LAS 患者骶髂和脊柱病变较明显, 严重影响患者生活质量。而老年患者可能由于传统保健观念所限, 忽视腰背部症状, 直到出现外周关节或关节外症状时才引起患者及医师的重视, 因此早期诊断困难, 误诊率高。

我们的资料显示, 近 40% 患者出现过外周关节炎, 以膝、踝关节为主, 因此对于有外周关节 (尤其是下肢大关节) 症状表现的老年人, 也同样要提高对 LAS 的警惕性。我们发现了 2 例上肢关节受累的病例 (5.88%), 而 Montilla 等^[7]报道了 27.3% LAS 以上肢大关节炎首发, 且病程中肩关节受累的患者达 22.7%。由于 AS 常出现的是下肢非对称性大关节炎, 所以 LAS 患者若出现手、腕等多关节受累或其他系统受累时, 需明确有无合并其他风湿性疾病。

表1 文献与本研究晚期发病AS临床特点比较
Table 1 Comparison of clinical features of late-onset ankylosing spondylitis between the literatures and this study

项目	Chen等(2012) ^[6] (n = 19)	Montilla等(2012) ^[7] (n = 44)	本文 (n = 34)
LAS 年龄界定(岁)	≥40	≥50	≥40
LAS 所占比例(%)	3.5%(19/546)	3.5%(44/1257)	—
男性(%)	57.9	75.0	70.59
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.1±6.5	64.0±7.1	51.06±7.42
首发年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.3±6.4	—	44.79±4.35
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	6.2±6.1	22.2 ± 13.1	6.26±6.54
首发症状			
腰背部疼痛(%)	63.2	59.1	61.76
外周关节炎(%)	21.1	—	20.59
上肢关节炎(%)	—	27.3	0.0
下肢关节炎(%)	—	13.6	20.59
臀区疼痛(%)	—	36.4	14.71
肌腱端炎(%)	15.8	9.1	0.0
髋关节疼痛(%)	—	4.5	2.94
颈椎疼痛(%)	—	22.7	2.94
眼炎(%)	21.1	—	0.0
腊样指(%)	—	2.3	0.0
脊柱受累			
腰椎(%)	—	—	73.53
胸椎(%)	—	—	29.41
颈椎(%)	—	22.7	26.47
炎性腰背痛(%)	—	—	91.18
外周关节炎(%)	—	—	38.24
肌腱端炎(%)	—	—	20.59
髋关节受累(%)	—	18.2	47.06
眼炎(%)	—	4.5	8.82
腊样指(%)	—	6.8	2.94
发病类型			
中轴型(%)	—	47.7	55.88
外周型(%)	—	—	11.76
混合型(%)	—	52.3	32.35
AS家族史			
有(%)	—	13.6	23.53
无(%)	—	—	67.65
可疑(%)	—	—	8.82
HLA-B27(+)(%)	89.5	82.4	—
BASDI($\bar{x} \pm s$)	3.9±2.4	3.95±2.35	3.50±2.57
BASFI($\bar{x} \pm s$)	2.1±2.3	3.68±2.79	2.46±3.15
ESR(mg/h, $\bar{x} \pm s$)	30.1±22.3	23.07±17.62	29.1±22.8
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	9.0±8.0	121.0±259.1	24.9±26.5
误诊时间(年, $\bar{x} \pm s$)	—	8.2±9.5	4.59±4.69

注: LAS: 晚发型强直性脊柱炎; AS: 强直性脊柱炎; HLA-B27: 人类白细胞抗原 B27; BASDI: Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数; BASFI: Bath 强直性脊柱炎功能指数; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白。“—”: 代表文中未涉及

髋关节对患者生活质量影响巨大, 髋关节是否受累对于判断患者预后也有着重要的价值, 有接近半数(16/34)的患者出现影像学检查证实的髋关节受累, 这还不包括那些没有放射学改变的早期髋关节病变, 由此可

见, LAS 患者病情进展和预后都不容乐观。

眼炎等关节外表现在 LAS 中并不突出。在 Dubost 等^[13,14]以及 Toussiro^[9]等研究中均提到, 在许多较晚发病的风湿病(包括 AS)患者中出现过多肌痛或者肢端水肿等这些非疾病特异的症状。这与较晚的发病年龄有关, 其中肢端水肿被认为是 LAS 较为特殊的临床表现。

关于疾病活动性的评估, LAS 的辅助检查中, 很多研究均可见显著的炎症指标升高, 其中最为常见的是 ESR 的升高^[12,13], 平均升高幅度要高于 JAS、成人发病 AS, 但差异无统计学意义。而 BASDI 及 BASFI 平均评分虽然低于 JAS 或 EAS 患者^[6,7], 但仍反映出 LAS 患者轻中度的疾病活动性。

这 34 例 LAS 患者检测过人类白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) 的情况的有 19 例, 其中 HLA-B27 阳性患者 11 例, HLA-B27 阴性患者 8 例。但以往这方面的研究已有报道。与早期发病 AS 患者超过 90% 的 HLA-B27 阳性率不同, Dubost 等^[14]研究发现 LAS 中有 70% 的患者 HLA-B27 为阳性, 而 Feldtkeller 等^[15]认为 LAS 在 HLA-B27 阴性患者中更为多见。

对于 AS 疾病进展阶段, 并没有一个非常清晰明确的定义和分界, 通常在症状出现数年后才获得诊断。由于 AS 好发于青壮年, 临床上对 LAS 认识不足, LAS 常常被误诊。本研究数据显示, 从发病到最终确诊的平均误诊时间超过 4 年, 而 Montilla 等^[7]的研究显示平均误诊时间超过 8 年。诊断时需与中老年人常见的机械性腰痛、骨关节炎、其他脊柱关节病、骨质疏松、致密性骨炎、特发性弥漫性骨肥厚、风湿性多肌痛、缓解型血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征等疾病相鉴别。

总之, 国内外关于 LAS 的研究尚存在样本量较小、数据缺乏足够可靠性的不足之处, 而 LAS 却并非罕见疾病且病情多隐匿复杂, 容易被误诊, 临床医师需加强认识, 遇到炎症指标尤其是 ESR 增快伴腰背部、颈背疼痛和(或)外周关节肿痛的老年人需警惕 LAS 的可能, 尽早行髋关节和脊柱的影像学检查以便及早确诊和治疗。

【参考文献】

- [1] Calin A, Elswood J, Rigg S, et al. Ankylosing spondylitis--an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease[J]. J Rheumatol, 1988, 15(8): 1234-1238.
- [2] Calin A, Elswood J, Edmunds L. Late onset ankylosing spondylitis a distinct disorder[J]? Br J Rheumatol, 1991, 30(1): 69-70.
- [3] Amor B, Bouchet H, Delrieu F. National survey on reactive arthritis by the French Society of Rheumatology[J]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1983, 50(11): 733-743.
- [4] Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing[J]? Arthritis Rheum, 1992, 35(12): 1476-1482.
- [5] Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions

- of ankylosing spondylitis patient advocacy groups[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12(4): 239-247.
- [6] Chen HA, Chen CH, Liao HT, *et al.* Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 1013-1018.
- [7] Montilla C, Del Pino-Montes J, Collantes-Estevez E, *et al.* Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: comparison with early-onset disease[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 1008-1012.
- [8] Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(10): 2283-2288.
- [9] Toussiro E. Late-onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis: an update on clinical manifestations, differential diagnosis and pharmacological therapies[J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(7): 523-531.
- [10] Dubost JJ, Ristori JM, Zmantar C, *et al.* Seronegative rheumatism of late onset. Incidence and atypical forms of spondylarthropathy[J]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1991, 58(9): 577-584.
- [11] 耿洁, 叶霜, 鲍春德. 晚发性强直性脊柱炎 19 例临床分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2010(2): 119-120.
- [12] 张洁, 黄烽. 晚发型强直性脊柱炎的临床分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2007(5): 305-306.
- [13] Dubost JJ, Sauvezie B. Late onset peripheral spondyloarthropathy[J]. *J Rheumatol*, 1989, 16(9): 1214-1217.
- [14] Dubost JJ, Sauvezie B. Current aspects of inflammatory rheumatic diseases in elderly patients[J]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1992, 59(6 Pt 2): 37S-42S.
- [15] Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, *et al.* Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2003, 23(2): 61-66.

(编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的医学期刊, 创办于 2002 年。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病, 老年两个以上器管疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 北京中科期刊出版有限公司

电话: 010-66936756; 010-59790736-8087

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: zhIndqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>