

综述

合并类风湿性关节炎的腰椎退行性疾病的临床特点和诊疗进展

A review on clinical characteristics and advance in treatment for patients with lumbar degenerative diseases in concomitant with rheumatoid arthritis

徐 帅, 梁 彦, 朱震奇, 刘海鹰

(北京大学人民医院脊柱外科 100044 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.11.13

中图分类号: R681.5, R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-11-1046-07

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性的原因不明的自身免疫性疾病,最常见于手足,表现为对称性多关节炎。而颈椎受累(cervical spine involvement, CSI)程度仅次于手部,尤其是上颈椎,有报道指出 RA 累及颈椎的发生率高达 86%^[1],因此既往关于 CSI 的研究广泛、概念明确且具有详细的诊疗策略,但 RA 患者腰椎退变性疾病诊疗则缺乏相应的指南和参考数据^[2]。抗 RA 生物制剂的出现使得 RA 相关 CSI 发生率逐渐减少,但腰椎退行性疾病主要因 RA 累及小关节和椎体终板所引发,而且对于 RA 的治疗将改善预期寿命,所以 RA 患者中年龄相关性腰椎退行性疾病会有所增加^[3,4],需引起高度重视。目前针对合并 RA 的腰椎退行性病变如腰椎侧弯、腰椎滑脱等的报道近年来有所增多,但缺乏系统性的归纳和系列报道。本研究对合并 RA 的常见腰椎退行性疾病的临床特点和诊疗手段进行综述。

1 病理机制

RA 的主要病理改变是关节的滑膜炎、周围软组织的肿胀。与外周关节一样,累及脊柱的患者出现滑膜炎,炎性介质引起腰背部疼痛,在屈伸活动时疼痛加剧;炎性介质导致破骨活动增加,引起骨量流失、骨密度(bone mineral density, BMD)减低和骨质疏松性增加;同时毛细血管翳产生的蛋白分解酶导致韧带、关节囊松弛甚至断裂,致使腰椎失稳,加重腰椎退变,从而出现一系列症状^[5]。此外,RA 患者腰椎常出现终板变性和椎间结构破坏^[6,7],容易造成正常腰椎序列的丢失。因而,RA 累及腰椎的患者常出现终板变性(endplate erosion, EE)、腰部疼痛(low back pain, LBP)、腰椎管狭窄(lumbar spinal stenosis, LSS)和腰椎滑脱(lumbar spondylolisthesis, LS)、骨质疏松症(osteoporosis, OP)和椎体骨折(vertebrae fracture, VF)以及

腰椎冠状位和矢状位失衡,而几种退变性疾病之间又可相互影响。

2 临床特点

RA 患者随着一系列病理改变出现相应的临床症状,其中最常见的临床症状为疼痛,可由炎性刺激、脊柱失稳、神经压迫等多种原因引起。相对于腰椎非 RA 患者,RA 患者更易出现结构失稳、OP 和 LSS^[6]。RA 累及的腰椎退行性病变不仅可以影响腰椎功能,还会导致残疾和生活质量下降甚至影响情绪^[8]。为全面了解 RA 相关的腰椎退变性疾病,对上述常见疾病的临床特点进行逐一论述。

2.1 终板变性

终板由透明软骨组成,其中 II 型胶原占优势,其生化结构与滑膜关节类似^[9]。EE 导致椎间连接的结构破坏、椎间不稳和腰椎畸形。关于 RA 导致特异性的 EE 存在两种不同理论:一种理论认为 EE 起源于椎间盘中的炎症反应,在胸椎部位炎症组织起源于肋横突关节并蔓延至椎间盘,Kawaji 等^[10]报道了 MRI 上终板周围的特征性表现,从椎间盘连接处扩散到椎体,并在 T1 和 T2 加权像上呈低信号;另一种理论认为 EE 与椎体破坏和附件结构受累导致脊柱失稳相关,因 Schils 等^[7]通过影像学和病理学研究并未发现椎间盘存在炎症浸润和小关节受累的依据。

RA 与 EE 的发生存在密切的相关性。因椎间盘无血管结构,主要通过终板血管扩散得到滋养,终板的任何改变都会影响椎间盘细胞存活和营养状态,因此椎间盘的营养状态可以反映出终板活性,而 RA 炎性反应若累及椎间盘也会促进 EE 的发生。同时椎间盘中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α 及其受体随着年龄和椎间盘变性而上调,而该细胞因子信号传导可以增强 RA 引起的局部炎症并促进 EE 的发生^[11]。Ibrahim 等^[12]证实腰椎 EE 程度与腰椎受损伤程度和 RA 活动性呈正相关,因此对于 RA 的控制可以防止 RA 患者的受累脊柱的进一步恶化。

2.2 腰痛

既往 LBP 在 RA 患者中受关注较少,但有 1/3~2/3 的 RA 患者存在 LBP。有研究根据美国风湿病学会关于腰痛

基金项目:国家重点研发计划(课题批准号:2016YFC0105606)

第一作者简介:男(1991-),住院医师,博士研究生,研究方向:脊柱退变性疾病

电话:18811792718 E-mail: 1204649202@qq.com

通讯作者:刘海鹰 E-mail: liuhaiying1131@sina.com

标准对 RA 患者进行调查,发现 LBP 患病率超过半年者为 53%,而受 LBP 影响的患者高达 96%^[13]。Kawaguchi 等^[14]通过对 LBP 的 RA 患者进行随访,发现该人群日常生活活动减低(通过汉诺威日常生活活动问卷调查表评估)($P<0.001$)、生活质量显著降低(通过 SF-12 评估)($P=0.001$)并且 RA 患者情绪更加低落(通过流行病学研究中心抑郁量表 CES-D 评估)($P=0.001$)。Yamada 等^[14]对 201 例 RA 患者进行 LBP 评估,发现严重腰背痛(VAS ≥ 5)者高达 23.8%,并且疼痛强度与 RA 炎性活动呈明显相关性。较为遗憾的是,目前临床上对于大量 RA 患者主诉的非特异性腰痛,因病因学处理较为棘手而仅行对症治疗,但起到的作用非常有限^[2]。

2.3 腰椎管狭窄和腰椎滑脱症

流行病学显示,LSS 和 LS 依次是 LBP 人群的最常见病因。合并 RA 的慢性 LBP 患者中 LSS 和 LS 发生率高于非 RA 患者,LS 主要为 I 度滑脱并且集中在 L3/4 和 L4/5 两节段^[15]。Lawrence 等^[6]首次对 RA 患者 LS 发生率进行分析,虽然 RA 与非 RA 患者在峡部裂性 LS 的发生率无差异,但小关节等附件结构的滑膜炎和腰椎不稳影响了 RA 患者 LS 的出现。Hagege 等^[15]通过对 67 例合并 RA 的 LBP 患者分析显示,RA 患者 LS 发生率高于非 RA 组(41.8% vs 18.1%, $P=0.001$),认为 LS 可能由腰椎小关节滑膜炎引起。

RA 患者 LSS 和 LS 的发生与 RA 严重程度的相关性尚不明确。Kim 等^[16]进行了关于 RA 患者罕见的 L4/5 和 L5/S1 双节段峡部裂性腰椎滑脱的个案报道,最终通过腰骶固定和骶髂螺钉固定获得融合,也证实了 RA 患者峡部裂性滑脱为进行性破坏性疾病,需及时有效进行干预。一项关于 RA 累及颈椎病患率的 Meta 分析发现,寰枢椎半脱位(atlantoaxial subluxation,AAS)的发生率随着时间的推移而下降(从 1980 年前的 36%下降到 2000 年的 24%),表明对于 RA 人群的治疗较为满意。而同一项研究中,枢椎下颈椎半脱位(subaxial subluxation,SAS)患病率在这段时间内是稳定的,考虑其他因素如年龄或者骨关节炎的发生可能促进了 SAS 的发生^[17],但针对 LSS 和 LS 无直接可用的参考数据。对于单纯退变导致的 LSS 和 LS 产生的腰部不适,可通过手术治疗改善,而针对 RA 患者,需考虑骨破坏、骨质量降低增加手术难度以及兼顾免疫制剂的使用^[2]。

2.4 骨脆性与骨密度

RA 存在大量的骨吸收增加和骨形成受损现象,因此骨脆性是 RA 的典型病理特征。成骨细胞功能受 LRP5/Wnt 通路调节,有学者对 RA 患者腰椎进行双能 X 射线吸收测定法(DXA),同时对 LRP5 基因进行分析,认为患者 LRP5 基因的表达与腰椎骨破坏呈显著的相关性,强调 RA 患者骨破坏存在一定的遗传性^[18]。RA 合并腰椎退变患者病程持续较长,根据 Steinbrocker 分级,大多数 RA 患者处于 2~4 期,而且服用每日剂量的糖皮质激素,推测该部分

患者骨质疏松性可能增加,甚至有报道认为 RA 患者在平均 12.2 个月后就可能会失去椎体原有强度^[19]。而服用双磷酸盐药物的患者骨强度要优于未服药者,在骨折预防和对糖皮质激素诱发的骨量流失的治疗有效,并且已经作为部分国家的治疗指南^[20]。

BMD 减低在 RA 患者中较常见,尤其是女性患者。Helena 等^[21]对 75 例长期患有 RA 的绝经期女性进行研究,通过 DXA 测定脊柱 BMD,通过 X 线、DXA 和 Larsen 分级判断关节破坏程度。发现 RA 患者腰椎 BMD 明显下降,5~10 年后在 X 线上同样较为明显。但 X 线判断关节破坏和 BMD 存在较大误差,而 DXA 能量化局部骨量流失,可用于早期 RA 腰椎 BMD 的检测^[22],但 DXA 对 RA 的预测作用以及针对不同抗 RA 药物下 BMD 的差异性检测需要进一步探究。

2.5 骨质疏松症和椎体骨折

RA 活动性与 OP 的出现存在相关性,其病理机制已部分阐明。由于 TNF- α 是 RA 中的关键促炎因子,可以通过 NF- κ B 配体受体刺激破骨细胞生成,因此炎症是 RA 中 OP 的重要因素,钙离子代谢和激素通路变化也会产生作用,同时 RA 患者的人类抗组织蛋白抗体(ACPA)滴度与 BMD 之间存在显著的负相关性^[23]。RA 患者除 OP 患病率较高外,与普通人群相比还存在特异性。由于受 RA 炎性反应的影响,RA 患者具有较低的骨形成标记物(如血清骨钙素)和较高的骨吸收物质(如 I 型胶原的交联 N-端肽酶)^[24]。基因检测显示,OPG A163G 的 G 等位基因与 RA 和 OP 的发生高风险相关,纯合 GG 基因型显示 OP 的几率显著增加,在患有 OP 的 RA 患者中的 BMD 较低,而在没有 OP 的患者中,这种多态性对 BMD 无显著影响^[25]。

RA 的活动性高、糖皮质激素治疗、吸收不良和性激素缺乏是 OP 公认的危险因素。既往关于 RA 腰椎 OP 的研究集中于女性人群,认为腰椎 BMD 的减低与年龄较大、体重指数(body mass index,BMI)较低和绝经相关^[26],而针对男性患者缺乏系列报道。Kweon 等^[26]通过横断面调查,分析了 50 岁以上男性 RA 患者 OP 的危险因素。他们通过 DXA 测量腰椎(L1~L4)BMD 发现,男性 RA 患者 OP 风险是对照组的 2.1 倍,且 BMI 低($BMI\geq 22\text{kg/m}^2$)和 RA 活动度高($\text{DAS28-ESR}>3.2$)是 OP 存在的独立危险因素,因此对于 RA 患者 OP 的治疗不仅局限于绝经后女性,对 50 岁以上男性同样重要。关于糖皮质激素在 RA 中的骨破坏和抗炎作用的平衡备受争议。有报道显示,RA 患者使用糖皮质激素相对于未服药组,椎体楔形变及矢状位 SVA 失衡发生率更高,ODI 评分更差,考虑糖皮质激素可能导致椎旁肌肉萎缩所致^[27]。既往研究认为糖皮质激素能够降低脊柱 BMD^[28],但有学者持不同意见。Blavnsfeldt 等^[29]针对泼尼松对 RA 患者 BMD 的影响的 7 篇 RCTs 进行系统综述,认为在早期和活动性的 RA 患者中,泼尼松治疗组与安慰剂组之间腰椎 BMD 变化无差异,提示在 24 个月内,糖皮质激素的抗炎作用能够抵消其对骨破坏的不良影响。

在 RA 病程中,由于使用糖皮质激素(GC),最常出现激素使用相关骨质疏松(glucocorticoid-induced osteoporosis,GIOP)。Tian 等^[8]个案报道 1 例 67 岁 GIOP 性骨折 RA 患者 2 年内行 4 次椎体成形手术(T1~L5 共 17 个节段),强调了 GIOP 患者 VF 的高发生率。女性 RA 患者 OP 的患病率为 55.4%,且 RA 患者的 VF 风险较非 RA 患者高 6.5 倍。一项关于 OP 性椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fractures,OVCF)术后新发 VF 的队列研究显示,在术后随访 28.9 个月期间,OVCF 再发生率高达 34.8%,其中骨水泥强化和腰椎 BMD 低是危险因素,提示对于 OP 的严密观察和对药物的依从性要好^[30]。

2.6 腰椎序列的改变

虽然退变性腰椎侧凸(degenerative lumbar scoliosis,DLS)在 RA 患者中常见,但相关报道较少。有研究发现 RA 患者腰椎侧弯发生率比普通人群高 3~4 倍,提示 RA 导致了腰椎失稳^[31]。Ohishi 等^[20]对 26 例 RA 伴侧弯患者进行回顾性研究,认为合并 RA 的侧弯患者不同于单纯退变性侧弯患者,RA 会导致骨质疏松增加,而双膦酸盐类的药物可以在一定程度上延缓 RA 侧弯的进展。对于 RA 患者腰椎侧弯的影响因素目前尚不明确,而髋关节的病变会影响腰椎退变,称为髌-脊柱综合征。由于 RA 患者经常出现严重的髋关节和膝关节畸形,Ohishi 等^[20]研究了髋关节和膝关节的破坏对 DLS 进展的影响。他发现,行双侧髋关节或膝关节置换的患者比对照组 DLS 有进展加快的趋势。既往研究表明,初始观察的 Cobb 角越大、顶椎旋转和侧方移位越严重而且髋棘连线经过或低于 L4/5 椎间隙为 DLS 进展的预测因素^[32],但 Ohishi 等^[20]得出初始观察 Cobb 角与 Cobb 的进展速度呈负相关,且上述因素并未显示出与 DLS 进展相关,因此 RA 患者 DLS 进展的相关因素需要进一步探讨。

对于矢状位参数的研究目前备受关注。有文献表明,骶骨与 C7 铅垂线的距离(SVA)和 LBP 及 Oswestry 功能障碍指数(ODI)存在相关性^[33]。Masamoto 等^[27]为确定 RA 患者矢状位参数、骨密度(bone mass density,BMD)和 Oswestry 功能障碍指数(ODI)的影响因素,对 220 例 RA 患者进行详细的统计。其中 RA 相关参数涉及到 RA 病程、疾病活动评分 28 红细胞沉降率(DAS28-ESR)、血清抗环瓜氨酸肽抗体、血清类风湿因子、血清基质金属蛋白酶-3 和抗 RA 药物等。矢状位参数包括骨盆入射角(PI)、腰椎前凸(LL)和 SVA。分析显示 SVA 增加与高龄、DAS28-ESR 较高、未使用甲氨蝶呤和糖皮质激素相关;而 ODI 评分较差者与高龄,PI 与 LL 的不匹配或 SVA 越大相关。上述研究均强调了需关注 RA 患者矢状位参数,积极控制 RA 的活动性以改善矢状位失衡所造成的不适。

2.7 颈椎与腰椎损伤的相关性

关于 RA 患者 CSI 和腰椎退变的相关性报道极少。虽然颈椎和腰椎病变在 RA 患者中很常见,但两者之间并不存在显著相关性^[17]。相比之下,颈椎 SAS 和腰椎 LS 之间存

在相关性,这种差异可能是由于上颈椎特异性病变造成的。在颈椎病变患者中,92%患有寰枢椎病变如 AAS 和垂直脱位(vertical subluxation,VS),而仅有 62%患者出现 SAS,这意味着寰枢关节比枢椎下的脊柱节段更容易受到 RA 炎症的影响。寰枢椎复合体由 3 个滑膜关节组成,而不同于椎间关节这种非滑膜结构,这种差异可能解释上颈椎和枢椎下脊柱患病率之间的差异,以及颈椎和腰椎病变之间的非相关性^[1]。

相关性分析认为颈椎和腰椎 EE 存在相关性。Ibrahim 等^[12]认为 RA 患者中,61.2%的存在颈椎 EE(分级 ≥ 1 级),39.3%存在腰椎 EE;Kawaguchi 等^[49]对 263 例 RA 患者进行横断面研究,发现 43.7%患者存在颈椎 EE。Wang 等^[34]通过对尸体进行组织学研究,报告了 136 例年龄小于 64 岁的非 RA 病例中存在 14.1%的 EE,该方法提供了 MRI 所无法检测到的真实数据,进一步说明 RA 患者中 EE 的发生率较高。Ibrahim 等^[12]发现颈椎 EE 患者中 42.9%同时存在腰椎 EE,而腰椎 EE 患者中 69.6%存在颈椎 EE,提示 RA 可同时影响颈椎和腰椎终板,认为颈椎和腰椎并发 EE 的危险因素为 RA 活动性较高、颈椎和腰椎间盘退变及外周关节损伤程度较重。

3 疾病诊断

目前,依据血清学检查对于 RA 的诊断存在一定困难,通常 RA 累及腰椎时病史已较长,滑膜炎多数已趋于稳定,红细胞沉降率、类风湿因子和抗链球菌溶血素“O”(抗“O”)等血清学检查对腰椎 RA 的诊断意义不大^[24]。

对于 RA 患者腰椎行 X 线检查尤其是动力位 X 线检查意义更大,可以观察早期或隐匿性椎体失稳及椎间破坏征象。Helena 等^[24]通过 DXA 测定脊柱 BMD 以及普通 X 线判断椎间关节破坏程度,通过相关性分析证实两者均为有效手段。CT 能更清楚地显示骨质破坏情况,且在矢状面和冠状面的重建上有重要价值,MRI 可清晰地显示硬膜及脊髓受压的原因是骨还是增厚的软组织血管翳,敏感性较高。对于胸腰椎 X 线可以发现骨质破坏、骨质疏松和滑脱征象,但目前尚无明确统计数据。有文献^[35]报道通过 CT 诊断 RA 患者中有 25%出现腰椎小关节破坏,MRI 对于终板变性的敏感度较高,在 T1 和 T2 加权像均呈现波浪状的高信号,提示可能存在血管翳或类风湿结节自椎间隙向终板的生长。Krajewski 等^[36]报道了 1 例与 RA 和腰椎退变相关的腰椎间盘脱出至硬膜内的病例,提出钆增强 MRI 为诊断的“金标准”,尽管往往术中才能明确诊断。

影像学关于 OP 的诊断相对明确。约高达 70%的 VF 患者无临床症状且长时间漏诊,所以首先对脊柱查体是非常必要的。体检需考虑身高的减低和胸椎后凸的增加^[24]。RA 对患者影响最大的年龄段在 30~50 岁,由于腰椎骨松质较多,骨量变化在该部位明显,国际临床骨密度测量学会(ISCN)对该年龄组的 OP 进行诊断时最为推荐腰椎 DXA-BMD^[37]。对 BMD 评估的替代检查之一是定量计算机

断层扫描 (quantitative computed tomography, QCT), QCT 是一种比 DXA 更精确的 BMD 测量方法^[38], 它的优势在于可以测量定容的骨矿物质密度 (volumetric bone mineral density, vBMD), 从而避免了 DXA 检查时表面 BMD 所造成的误差干扰。而 QCT 最大的优势在于可以对骨骼结构进行成像, 并能准确区分骨皮质和骨松质。

4 疾病治疗

4.1 药物治疗

缓解病情抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 在治疗腰椎退变疾病方面疗效不明确, 对于早期 RA 患者进行抗风湿治疗, 疾病仍有可能发生进展。Kauppi 等^[39]进行了一项关于早期 RA 患者 CSI 长达 5 年随访的 RCT 研究, 将 CSI 患者分为两组; 3 种 DMARDs 联合泼尼松龙治疗组和单种 DMARD (联合或不联合泼尼松龙) 治疗组, 通过两组对比得出在诊断 RA 第 1 年, 口服至少 2 年的联合 DMARDs 较单药 DMARD 更能延缓 AAS 的发生 (I 类证据等级), 但该结论是否适用于腰椎疾病值得探讨。

研究证实, 服用阿仑膦酸钠患者骨强度要高于未服用患者, 表明双膦酸盐对于减少 GIOP 所致骨折的发生有效, 且使用双膦酸盐药物可以延缓腰椎侧弯的进展。减少糖皮质激素使用配合早期使用 DMARDs 和生物制剂, 可以更好地控制疾病、防止影像学畸形进展、减少系统并发症和炎症反应, 并推荐早期、联合用药及个体化治疗, 早期诊断争取在 3 个月内开始治疗至关重要^[40]。

RA 治疗的重要目的在于改善骨代谢, 生物制剂在调节骨代谢方面逐渐被认可。文献报道长期应用英夫利单抗 (infliximab) 治疗的 RA 患者, 其脊柱的 BMD 是稳定的, 骨量流失减少而骨支撑力较强^[29]。由于地诺单抗 (denosumab) 不抑制 RA 活性并且增加骨形成标记物和 BMD 含量, 在改善 OP 的药物中, 受到多数 RA 患者的认可^[41, 42]。Suzuki 等^[43]进行 18 个月的回顾性研究, 首次评估了配合地诺单抗使用 TNF 抑制剂、托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 和阿巴西普 (abatacept) 治疗 RA 患者中 OP 的差异, 每 6 个月测定腰椎 (L1~L4) BMD, 最终得出 TCZ 联合地诺单抗使用相对其他两组更有优势, 提示地诺单抗配合使用 TCZ 可能是目前改善 RA 患者 OP 的更好选择。但围手术期需警惕药物相关并发症的发生, 感染是 TCZ 以及其他生物制剂引起的不良事件之一。Makino 等^[44]报道了 1 例合并 RA 的腰椎术后使用 TCZ 而未及时发现深部 SSI 的患者, 由于 TCZ 对 WBC 计数和 CRP 具有压制作用, 使得感染后炎性标记物表达出现延迟。生物制剂的目标是阻断炎性因子, 被广泛用于治疗 RA, 因此 TCZ 使用指南建议 RA 患者手术治疗应推迟到 TCZ 的清除^[45]。

4.2 手术治疗

RA 患者出现非特异性 LBP 可以采取一般治疗或对症治疗, 而对于慢性病 (疼痛超过 3 个月) 或出现腿痛者则

需明确病因, 必要时进行影像学检查。大多数合并 RA 的 LSS 仅行保守治疗者, 1 年内症状并无明显改善^[2], 而硬膜外局部封闭 LSS 患者也没有获益。RCT 长期随访结果表明, 保守治疗在改善症状方面作用较小, 仅部分缓解了腰背痛症状, 若 RA 患者出现与腰椎管狭窄或腰椎失稳相符合的症状, 建议进行早期手术干预^[46]。有 I 类和 II 类证据已证实手术治疗相对于保守治疗的优势, 而对于 RA 患者的临床疗效, 与腰椎单纯退行性病变是相似的^[47]。由 RA 引起的关节痛限制了日常活动, 但术前需明确髌膝关节痛和下肢痛, 是由腰椎管狭窄所引起还是 RA 本身所导致。术中全麻状况下须正确摆放体位, 防止颈椎过度运动或存在 AAS 和 SAS 高风险, 对麻醉本身和患者生命造成威胁^[35]。

减压是 LSS 患者手术治疗的主要目标, 对于存在腰椎失稳的 RA 患者可考虑行微创治疗, 以减少肌肉的剥离和过多骨质的去除^[2]。融合的指征根据影像学检查和临床症状决定, 且因外科医师不同而有所差异。对于 RA 患者出现节段不稳和负重性腰痛, 则需严格实施融合。有学者建议仅对存在严重失稳和畸形的患者实施椎弓根螺钉固定, 而棘突间动态固定系统不适用于合并 RA 的 LSS^[48]。对于需早期下床活动和短暂麻醉的肺功能不佳的患者, 建议尽量不使用内固定器械配合椎管狭窄的减压手术^[35]。

对于骨量显著流失的患者, 可考虑使用骨水泥螺钉增加抗拔出; OP 可能导致内固定失败或出现病理性骨折, 有学者建议 RA 患者腰椎管狭窄术前对于 OP 的治疗需规范, 而术后佩戴腰围或支具要更加严格且持久^[35]。RA 患者易出现矢状位失衡, 可通过钉棒系统进行矫正, 但适当矫形增加了手术复杂性, 术前需详细制定治疗策略。一些外科医生倾向于更复杂的融合手术, 但该类手术可能涉及更大的并发症风险和更长的住院时间, 从而导致更高的医疗成本^[49]。椎间融合器置入时, 可通过 TLIF 或 XLIF 技术从侧方进行更大体表面积融合器的置入, 但须考虑与椎体弹性模量的匹配, 避免发生融合器移位或下沉^[2]。

4.3 围手术期并发症

RA 患者腰椎围手术期并发症存在特异性, 需严格警惕并发症的出现。该人群由退变因素和 RA 因素共同决定, 相比于非 RA 患者, RA 患者更容易出现伤口感染和内固定失败。Tetsuryu 等^[50]回顾了 12 例 RA 患者出现腰椎管狭窄术后严重并发症, 指出术后随访重点为是否出现迟发感染、内固定失败、病理性骨折和肺功能异常。一项关于 RA 患者与非 RA 患者微创减压及椎板切除术治疗 LSS 的研究显示, 在术后 1 年, RA 患者与对照组疗效相当, 但并发症发生率增加^[50]。RA 患者围手术期通常服用免疫抑制剂, 增加了术后感染和伤口愈合的几率; 但中断抗 RA 药物也会存在戒断综合征的危险。所以对于择期的腰椎手术, 术前需评估是否以及何时停药^[51]。对于时间较短的微创手术或单节段手术, 通常可以继续抗 RA 治疗; 此外还应充分考虑患者的个体特征 (年龄、BMI、有无内科疾病)、RA 的严重程度和活性以及抗 RA 药物的药

理特性。若抗 RA 中断期间出现病情加重,建议暂时服用泼尼松或增加泼尼松用量;术后伤口愈合后,若没有感染迹象,应恢复免疫抑制治疗,同时需要与风湿免疫科及时沟通^[44]。

ASD 是腰椎术后备受关注的并发症,RA 被认为是术后 ASD 翻修的危险因素。Park 等^[52]首次针对 RA 患者腰椎短节段融合术后 ASD 的发生进行了回顾性队列分析。他们纳入 479 例患者,随访 51.2 个月,通过观察发现 7.7% 患者进行了 ASD 翻修手术,且较非 RA 患者高 4.5 倍,而三节段手术患者较单节段或双节段风险高 2.7 倍。最终他们认为 RA 患者腰椎融合术后 7 年,预测 13.2% 患者需要因 ASD 进行二次手术,其中 RA 严重程度和融合节段的数量为高危因素。Seki 等^[53]进行了为期 5.1 年的随访,对比了 RA 患者腰椎单减压与减压加融合术两组 ASD 和临床疗效的差异,调查显示合组翻修率和 ASD 发生率明显高于单减压组,而且考虑术前 RA 严重程度可能与术后 ASD 有关。在进行初次手术时,需综合考虑这些因素,尽早控制 RA 活动有助于预防 ASD,尤其是当患者开始在负重关节出现结构性损伤时。而手术方式(如 PLIF 和 PLF)考虑与 ASD 翻修无明显相关性。在一项关于 3338 名 RA 患者的研究^[54]中,认为 PLF 和环状融合不是 ASD 翻修的影响因素,但受外科医师和患者的选择偏倚以及手术技术的影响,可能需要进行前瞻性 RCTs 增加结论的可靠性。

5 结论

综上,合并 RA 的腰椎退变性疾病并不少见。接近半数的 RA 患者存在腰痛,但对症治疗起到的作用有限;腰椎管狭窄和腰椎滑脱是腰痛人群的最常见病种,且发病率高于普通人群。骨质疏松和骨密度减低是 RA 的典型病理特征,骨质疏松症在 RA 活动性高、糖皮质激素治疗和性激素缺乏的患者中更常见,治疗时对于绝经后女性和 50 岁以上男性同样重要;糖皮质激素的抗炎作用短期内能够抵消其对骨破坏的不良影响,但需警惕激素使用相关骨质疏松(GIOP)的出现。退变性腰椎侧弯在 RA 患者中更常见,积极控制 RA 的活动性可以改善矢状位失衡所造成的不适。虽然颈椎和腰椎病变之间无关联,但两者终板变性存在一定相关性。对腰椎退变的诊断 X 线较为普及,但 DXA 更为精确,而定量计算机断层扫描(QCT)提高了诊断的精确性。DMARDs 在治疗腰椎退变疾病联合用药时疗效显著,而生物制剂在控制 RA 病情方面优势明确。该类疾病保守治疗效果欠佳而手术疗效确切,但因存在 RA 特异性,需详细制定手术方案;术后随访需严密关注迟发感染、内固定失败、病理性骨折、肺功能异常以及邻近节段退变的发生。

6 参考文献

1. Marques PM, Cacho-Rodrigues P, Ribeiro-Silva M, et al. Surgical management of cervical spine instability in rheuma-

- toid arthritis patients[J]. Acta Reumatol Port, 2015, 40(1): 34-39.
2. Kothe R. Rückenschmerz bei rheumatoider Arthritis[J]. Zeitschrift für Rheumatologie, 2017, 76(10): 869-875.
3. Farragher TM, Lunt M, Plant D, et al. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(5): 664-675.
4. Kawaguchi Y, Matsuno H, Kanamori M, et al. Radiologic findings of the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis, and a review of pathologic mechanisms[J]. J Spinal Disord Tech, 2013, 16(1): 38-43.
5. Krauss WE, Bledsoe JM, Clarke MJ, et al. Rheumatoid arthritis of the craniovertebral junction[J]. Neurosurgery, 2010, 66(3 Suppl): 83-95.
6. Lawrence JS, Sharp J, Ball J, et al. Rheumatoid arthritis of the lumbar spine[J]. Ann Rheum Dis, 1964, 23: 205-217.
7. Schils JP, Resnick D, Haghighi PN, et al. Pathogenesis of discovertebral and manubriosternal joint abnormalities in rheumatoid arthritis: a cadaveric study[J]. J Rheumatol, 1989, 16(3): 291-297.
8. Tian QH, Wu CG, Xiao QP, et al. Percutaneous vertebroplasty of the entire thoracic and lumbar vertebrae for vertebral compression fractures related to chronic glucocorticosteroid use: case report and review of literature[J]. Korean J Radiol, 2014, 15(6): 797-801.
9. Kiga N. Histochemistry for studying structure and function of the articular disc of the human temporomandibular joint [J]. Eur J Histochem, 2012, 56(1): e11.
10. Kawaji H, Miyamoto M, Gembun Y, et al. A case report of rapidly progressing cauda equina symptoms due to rheumatoid arthritis[J]. J Nippon Med Sch, 2005, 72(5): 290-294.
11. Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C, et al. Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF-alpha-receptors, and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the aging intervertebral disc [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1096: 44-54.
12. Ibrahim M, Suzuki A, Yamada K, et al. The relationship between cervical and lumbar spine lesions in rheumatoid arthritis with a focus on endplate erosion[J]. J Spinal Disord Tech, 2015, 28(3): E154-E160.
13. Baykara R A, Bozgeyik Z, Akgul O, et al. Low back pain in patients with rheumatoid arthritis: clinical characteristics and impact of low back pain on functional ability and health related quality of life [J]. J Back Musculoskeletal Rehabil, 2013, 26(4): 367-374.
14. Yamada K, Suzuki A, Takahashi S, et al. Severe low back pain in patients with rheumatoid arthritis is associated with Disease Activity Score but not with radiological findings on plain X-rays[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(1): 56-61.
15. Hagege B, Tubach F, Alfiat T, et al. Increased rate of

- lumbar spondylolisthesis in rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(9): e12991.
16. Kim SI, Kim YH, Lee JW, et al. Rheumatoid arthritis-associated spinal neuroarthropathy with double-level isthmic spondylolisthesis [J]. *Eur Spine J*, 2017. [Epub ahead of print].
 17. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire(Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(Suppl 11): S4-S13.
 18. Bernardes M, Duraes C, Oliveira A, et al. LRP5 gene polymorphisms and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis patients[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(10): 2355-2368.
 19. Hekmat K, Jacobsson L, Nilsson JA, et al. Decrease in the incidence of total hip arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis--results from a well defined population in south Sweden[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): R67.
 20. Ohishi M, Miyahara H, Kondo M, et al. Characteristics of lumbar scoliosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9: 30.
 21. Forsblad-D'Elia H, Carlsten H. Bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry is strongly decreased and associated with joint destruction in long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 242.
 22. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1171-1176.
 23. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 226.
 24. Wegierska M, Dura M, Blumfield E, et al. Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Reumatologia*, 2016, 54(1): 29-34.
 25. Clayton ES, Hochberg MC. Osteoporosis and osteoarthritis, rheumatoid arthritis and spondylarthropathies[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2013, 11(4): 257-262.
 26. Kweon SM, Sohn DH, Park JH, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: frequency and risk factors[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(24): e11122.
 27. Masamoto K, Otsuki B, Fujibayashi S, et al. Factors influencing spinal sagittal balance, bone mineral density, and Oswestry Disability Index outcome measures in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(2): 406-415.
 28. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(6): 754-764.
 29. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD, et al. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *Bone*, 2018, 114: 172-180.
 30. Lee BG, Choi JH, Kim DY, et al. Risk factors for newly developed osteoporotic vertebral compression fractures following treatment for osteoporotic vertebral compression fractures [J]. *Spine J*, 2018. [Epub ahead of print].
 31. Makino T, Kaito T, Fujiwara H, et al. Lumbar scoliosis in rheumatoid arthritis: epidemiological research with a DXA cohort[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2013, 38(6): E339-E343.
 32. Silva FE, Lenke LG. Adult degenerative scoliosis: evaluation and management[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(3): E1.
 33. Lee HS, Lee JS, Shin JK, et al. Correlations Between Sagittal Spinal Balance and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis[J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(4): E412-E417.
 34. Wang Y, Videman T, Battie MC. Lumbar vertebral endplate lesions: prevalence, classification, and association with age[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(17): 1432-1439.
 35. Mitsuyama T, Kubota M, Yuzurihara M, et al. The pitfalls in surgical management of lumbar canal stenosis associated with rheumatoid arthritis[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2013, 53(12): 853-860.
 36. Krajewski KL, Regelsberger J. Intradural lumbar disc herniation associated with degenerative spine disease and rheumatoid arthritis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2013, 38(12): E763-E765.
 37. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 65(11): 1495-1499.
 38. Li N, Li XM, Xu L, et al. Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 895474.
 39. Kauppi MJ, Neva MH, Laiho K, et al. Rheumatoid atlantoaxial subluxation can be prevented by intensive use of traditional disease modifying antirheumatic drugs [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(2): 273-278.
 40. Leon L, Gomez A, Vadillo C, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(1): 29-35.

41. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis.[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(4): 431–438.
42. Nakamura Y, Suzuki T, Kato H. Denosumab significantly improves bone mineral density with or without bisphosphonate pre-treatment in osteoporosis with rheumatoid arthritis: Denosumab improves bone mineral density in osteoporosis with rheumatoid arthritis[J]. *Archives of Osteoporosis*, 2017, 12(1): 80.
43. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 453–459.
44. Makino T, Kaito T, Tsuboi H, et al. Late-onset deep surgical-site infection after posterior lumbar interbody fusion in a patient treated with tocilizumab; unusual changes in inflammatory markers[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(Suppl 2): 296–301.
45. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(4): 351–357.
46. Slätis P, Malmivaara A, Heliävaara M, et al. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis: a randomised controlled trial[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(7): 1174–1181.
47. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar spinal stenosis [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(14): E857–E868.
48. Kang CN, Kim CW, Moon JK. The outcomes of instrumented posterolateral lumbar fusion in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Bone Joint J*, 2016, 98–B(1): 102–108.
49. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, et al. Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults[J]. *JAMA*, 2010, 303(13): 1259–1265.
50. Gulati A, Solberg T, Giannadakis C, et al. Surgery for lumbar spinal stenosis in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter observational study[J]. *Eur J Rheumatol*, 2016, 3(2): 56–60.
51. Klemencsics I, Lazary A, Szoverfi Z, et al. Risk factors for surgical site infection in elective routine degenerative lumbar surgeries[J]. *Spine J*, 2016, 16(11): 1377–1383.
52. Park JS, Shim KD, Song YS, et al. Risk factor analysis of adjacent segment disease requiring surgery after short lumbar fusion: the influence of rheumatoid arthritis [J]. *Spine J*, 2018, 18(9): 1578–1583.
53. Seki S, Hirano N, Matsushita I, et al. Lumbar spine surgery in patients with rheumatoid arthritis (RA): what affects the outcomes[J]. *Spine J*, 2018, 18(1): 99–106.
54. Scemama C, Magrino B, Gillet P, et al. Risk of adjacent-segment disease requiring surgery after short lumbar fusion: results of the French Spine Surgery Society Series [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 25(1): 46–51.

(收稿日期:2018-06-28 修回日期:2018-10-25)

(本文编辑 彭向峰)