

## 212 例少年脊柱关节病骶髂关节损害相关危险因素分析

单鸣凤<sup>1</sup>, 郭 君<sup>2</sup>, 陈鸿健<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京儿童医院感染科, 江苏 南京 210008; <sup>2</sup>吉林大学中日联谊医院儿科, 吉林 长春 130031)

**[摘要]** 目的:探讨少年脊柱关节病(juvenile-onset spondyloarthritis, JSpA)患者出现骶髂关节损害的相关危险因素,为选择恰当的治疗方案提供依据。方法:对 212 例 JSpA 患者的人口学因素、遗传学因素、受累部位、各个实验室指标等进行分析。将患者按照年龄段( $\leq 11$  岁及 12~16 岁)分为两组。分别采用 Logistic 回归的方法进行分析,筛选出 JSpA 出现骶髂关节损害的相关发病因素。结果:本组 212 例患者中有骶髂关节损害者 124 例,占 58.5%。单因素分析显示多个因素在骶髂关节损害中有统计学意义;多因素 Logistic 逐步回归分析显示病程、起病时外周关节炎尤其是下肢大关节、持续肌腱端炎、HLA-B27 阳性、家族史是 JSpA 并发骶髂关节损害的相关危险因素。结论:JSpA 患者出现骶髂关节损害的发生率较高,与多种因素有关,当患者出现这些危险因素时,应早期积极干预治疗,定期检查骶髂关节 MRI,减轻或延缓病情的进展。

**[关键词]** 脊柱关节病;少年;骶髂关节损害;危险因素

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)09-1277-04

## The analysis of the risk factors for sacroiliac joint damage in juvenile-onset spondyloarthritis

SHAN Ming-feng<sup>1</sup>, GUO Jun<sup>2</sup>, CHEN Hong-jian<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Infection, Nanjing Children's Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Jilin University China-Japan Friendship Hospital, Changchun 130031, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the risk factors of sacroiliac joint damage in patients with juvenile-onset spondyloarthritis (JSpA), and to provide reference for the selection of appropriate treatment strategy. **Methods:** To analysis the clinical data of 212 cases of JSpA, including demographic factors (sex, age), genetic factors, the affected area, laboratories indicators. Patients were divided into two groups according to age ( $\leq 11$  years old and 12~16 years old). Using the Logistic regression to filter out the risk factors of sacroiliac joint damage in patients with JSpA. **Results:** Out of the 212 cases, 124 (58.5%) patients suffered from sacroiliac joint damage. Single factor analysis showed that a number of factors were related to sacroiliac joint damage. Logistic regression analysis showed that the course of disease, at the onset of peripheral arthritis, particularly the large joints of lower limbs, tendon-sustained inflammation and HLA-B27-positive, family history were the risk factors of sacroiliac joint damage. **Conclusion:** The incidence of sacroiliac joint damage in JSpA patients is high and it is associated with multiple factors. For patients with these risk factors, early intervention and MRI examination of sacroiliac joint regularly should be taken to reduce or delay the disease progression.

**[Key words]** spondyloarthropathics; juvenile; sacroiliac joint damage; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(9): 1277-1280]

少年脊柱关节病(JSpA)是一组病因不清、发病与 HLA-B27 相关、16 岁以前发病的风湿性疾病。该病早期多表现为以下肢为主的外周关节炎和肌腱端炎,同时可伴有低热、乏力、贫血、体重减轻、银屑病、尿道炎、结肠炎等非特异表现,随着病程的进展,可逐渐累及上肢关节或中轴关节,最终发展为某一具体的疾病。由于对 JSpA 的认识不足,早期误诊、误治相当普遍,疾病经过多年进展后,多数会发

生骶髂关节炎<sup>[1-2]</sup>。国内外有报道,髋关节、骶髂关节及足跗骨的受累常是 JSpA 预后不良的指标<sup>[3]</sup>。本研究旨在积极寻找易导致骶髂关节损害的相关危险因素,予以早期干预治疗,从而延缓或避免残疾的发生。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集自1999年1月~2011年12月在吉林大学第三临床学院(中日联谊医院)儿科、骨科和吉林省长春市儿童医院以及南京医科大学附属南京儿童医院门诊及住院的具有完整病例资料的JSpA患者,共212例。其中男188例(占88.7%),女24例(占11.3%)。发病年龄 $\leq 7$ 岁15例(占7.0%);8~11岁70例(占33%);12~16岁127例(占60%);平均发病年龄(12.07 $\pm$ 2.63)岁。病程3个月~12年,平均(2.59 $\pm$ 1.47)年。所有的病例均符合Amor标准<sup>[4]</sup>或欧洲脊柱关节病研究小组(ESSG)标准<sup>[5]</sup>。全部病例以有无骶髂关节损害为结局因素进行分组。

## 1.2 方法

### 1.2.1 资料采集

记录患儿一般情况,包括性别、发病年龄、病程、发病情况,询问有无阳性家族史,在一级或二级亲属中出现下列任何一项:动脉粥样硬化(AS)、银屑病、急性葡萄膜炎、反应性关节炎、炎性肠病定为家族史阳性。

临床表现:首发部位,关节表现如关节疼痛(中轴、外周)等,关节外表现如肌腱端炎、发热、葡萄膜炎或虹膜炎、皮疹等。

### 1.2.2 实验室检查

包括血常规、HLA-B27、类风湿因子(RF)、抗'O'(ASO)、C-反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、免疫球蛋白

及补体。有关节症状者全部行相关关节放射学检查(包括X线、CT、MRI)。

### 1.3 统计学方法

全部研究资料,包括人口学因素、遗传学因素、病程、受累部位、各个实验室指标和其他相关的临床资料,一并输入计算机,按照不同的年龄段分别建立2个数据库( $\leq 11$ 岁和12~16岁)。采用SPSS17.0统计软件进行统计分析。采用Logistic回归的方法筛选与骶髂关节损害相关的危险因素,并建立Logistic回归模型,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义,计算各种因素的优势比(OR值)显示其相关的危险性。

## 2 结果

### 2.1 患儿年龄分布

212例病例中124例出现骶髂关节放射学损害(占58.5%);其中 $\leq 7$ 岁组9例(占4.2%),8~11岁41例(占19.3%),12~16岁组74例(占34.9%)。

### 2.2 骶髂关节损害的相关性分析

#### 2.2.1 单因素分析

分别将两组患者的临床资料输入数据库,按结局因素有或无骶髂关节损害,对各个因素进行Logistic回归单因素分析。结果显示, $\leq 11$ 岁年龄组有8个因素与骶髂关节损害有关;12~16岁年龄组有7个因素与骶髂关节损害有关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

表1 骶髂关节损害相关的单因素分析

Table 1 The single factor analysis of the risk factors for sacroiliac joint damage

影响因素	$\leq 11$ 岁组			12~16岁组		
	回归系数	OR值	P值	回归系数	OR值	P值
病程 > 2年	1.792	6.000	< 0.01	2.108	8.235	< 0.01
起病时外周关节炎	1.229	3.417	< 0.05	1.413	4.106	< 0.01
持续肌腱端炎	2.107	8.222	< 0.01	2.562	12.960	< 0.01
髋关节疼痛	0.366	0.695	> 0.05	1.744	5.719	< 0.01
踝关节疼痛	1.736	5.674	< 0.01	0.155	0.857	> 0.05
起病时伴肌腱端炎	0.709	2.032	> 0.05	1.167	3.213	< 0.01
膝关节疼痛	1.528	5.091	< 0.01	0.639	1.895	> 0.05
HLA-B27阳性	2.630	13.050	< 0.01	1.862	6.436	< 0.01
血沉	1.180	3.253	< 0.05	1.062	2.892	> 0.05
家族史阳性	2.801	16.469	< 0.01	2.411	11.141	< 0.01

#### 2.2.2 多因素分析

对两组患者分别进行逐步引入—剔除法,建立Logistic回归模型,进行多因素分析校正各因素之间的相互混杂影响,两组病例均显示有6个因素与骶髂关节损害有关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,

表2)。

## 3 讨论

少年脊柱关节病是指16岁以前发病,男性多于女性的一类病因不清、发病与HLA-B27相关的儿

表 2 骶髂关节损害相关的多因素分析

Table 2 The multiple factors analysis of the risk factors for sacroiliac joint damage

影响因素	≤11 岁组			12~16 岁组		
	回归系数	OR 值	P 值	回归系数	OR 值	P 值
病程 > 2 年	1.513	4.540	< 0.05	1.345	3.837	< 0.01
起病时外周关节炎	2.032	7.633	< 0.01	2.254	9.529	< 0.01
持续肌腱端炎	2.464	11.757	< 0.01	2.759	15.780	< 0.05
髋关节疼痛	-	-	-	2.047	7.741	< 0.01
踝关节疼痛	2.293	9.909	< 0.01	-	-	-
膝关节疼痛	0.763	2.146	> 0.05	-	-	-
HLA-B27 阳性	2.641	14.024	< 0.05	3.060	21.318	< 0.01
家族史阳性	1.422	4.144	< 0.05	1.847	6.341	< 0.05

童风湿性疾病。在临床上主要分为连续性或相互重叠两个亚型,即早期以炎症为主的未定型和之后具有临床某些疾病特征性改变的疾病型,包括少年强直性脊柱炎、少年瑞特综合征、少年反应性关节炎、少年银屑病关节炎和少年炎性肠病关节炎。而对于暂时不能确认为某一特定脊柱关节病的未定型者,可诊断为 JSpA。此病早期的临床表现不典型,导致不能早期诊断及治疗,需要经过数年后才能明确诊断,最终多数出现骶髂关节损伤。本研究显示,58.5%的脊柱关节病患者最终会出现骶髂关节损害,但 Song 等<sup>[1]</sup>报道有 75%的脊柱关节病的患者会发生骶髂关节炎,出现这种差异的原因考虑:①本研究中患者随访时间尚短,随着时间的推移,骶髂关节损害的阳性率会增高;②本组例数少,还不能代表我国的发病情况。目前导致该疾病诊治延误的原因较多,其中之一即临床表现无特异性,易误诊为其他疾病如:骨结核、软骨病变、肌肉拉伤、幼年类风湿性关节炎、化脓性关节炎、结膜炎、致密性骨炎、血友病等;另一原因即脊柱关节病患者从临床症状发生到放射学上确定的骶髂关节炎,需经过一定的时间<sup>[6]</sup>。一项研究表明,40%的患者在出现症状后 10 年内发生骶髂关节放射学改变,10~19 年变为 70%,20 年后则高达 86%<sup>[2]</sup>。上述研究表明,患者得到明确诊断时往往已不是疾病早期,易造成严重的后果。

正常人骶髂关节有数个凹凸面的关节面相互嵌合,加上骶髂关节周围具有丰富坚韧的韧带使得骶髂关节有较强的稳定性。当炎症侵犯时可见单核细胞浸润和破骨细胞数目增加,随后纤维组织替代纤维软骨细胞及骨组织,发生纤维强直<sup>[7]</sup>,此时会出现明显的放射学改变<sup>[8]</sup>。从而导致患儿失去活动能力,成为青少年致残的重要原因<sup>[9-10]</sup>。目前临床风湿科医生对本病均有一定的认识,但人们通常把病程中

出现的各个临床特征作为一个独立的观察指标来看待,待疾病的特征一一表现出来时才能明确诊断。但此时多数已错过最佳治疗时间,无论用什么样的治疗方案,已不能逆转病情。由于骶髂关节损害在脊柱关节病中的发生率较高,且通常需要经过漫长的时间才会出现症状,所以临床上如能在骶髂关节损害发生之前即预见其可能性,给予适当的治疗,则可以避免不良后果的发生。早期诊断、早期治疗是改善预后的关键<sup>[11]</sup>。基于上述认识,本研究的目的是探讨幼年脊柱关节病患者出现骶髂关节损害的相关危险因素,为早期选择恰当的治疗方案提供依据。

从研究结果可看出,病程长、起病时外周关节炎、持续肌腱端炎、HLA-B27 阳性、家族史是两组患者的共同危险因素,其中 ≤11 岁组中踝关节疼痛较突出,有统计学意义,而 12~16 岁组中髋关节疼痛的相关性显著,有统计学意义。分析如下:①家族史及 HLA-B27:遗传因素在 JSpA 发病中占有重要的地位。黄烽等<sup>[12]</sup>报道 2 份关于 AS 孪生子的研究显示,在单卵双胞胎中 AS 患病一致率是 63%,而双卵双胞胎为 12.5%。HLA-B27 分子的部分氨基酸序列与志贺菌、克雷白杆菌等的多肽结构相仿,二者之间存在分子模拟(抗原模拟)而致病。本研究中幼年脊柱关节病患者 HLA-B27 阳性率可达 82.1%,与国内外学者所报道的数值相吻合,而出现骶髂关节损害的患者中 HLA-B27 阳性率可高达 90.7%,与报道所示的幼年强直性脊柱炎患者 HLA-B27 阳性率 90%左右相吻合<sup>[13]</sup>,由此可见,家族史及 HLA-B27 为 JSpA 患者骶髂关节损害的危险因素之一;②病程:长期随访研究表明脊柱关节病出现骶髂关节损害的发生率与病程呈正相关<sup>[6,14-15]</sup>。与本研究的结果相符合,故对病程长者在治疗的同时,应加强随访,核磁共振检查是首选的随访检查方法,因其可清晰显示

平片和 CT 不能显示的软骨、滑膜、骨髓和肌腱改变,可在骨密度和形态改变之前,显示骨髓水肿、滑膜炎等急性炎性改变,是目前发现脊柱和骶髂关节炎最敏感的方法<sup>[16-18]</sup>;③外周关节炎及持续肌腱端炎:80%~90%儿童 JSpA 的起病方式为外周关节炎起病或肌腱端炎,主要累及髌、膝、踝和跗骨等下肢关节,多为单关节、非对称性,病情进展可累及髌、足及上肢关节,但仍以下肢关节为突出表现。从两组患者的分层分析中可以看出年龄越小踝关节越易受到侵犯,随着年龄的增长膝关节及髌关节逐渐受到侵犯,符合疾病的发展过程。肌腱端炎亦主要发生在下肢,可反复发作,持续存在。上述临床表现在 JSpA 的骶髂关节损害的多因素分析中显示有显著意义。故当患儿出现少关节疼痛尤其是下肢大关节、持续的肌腱端炎时应早期给予足够的重视,但因其不具有临床特异性,故须在除外其他疾病如关节感染、骨结核等的基础上,结合家族史及 HLA-B27 结果来综合判断,给予恰当治疗。

少年脊柱关节病中骶髂关节损害发生率较高,早期病变不典型,当患者出现外周关节炎尤其是下肢大关节或持续性肌腱端炎时,需尽早检查 HLA-B27,并询问家族史,在除外其他疾病的情况下,尽早予积极干预治疗,定期复查骶髂关节 MRI,减轻或延缓病情的进展,随着病程的延长,随访的间隔时间应相应缩短。因本组例数少,还不能代表我国发病情况,有待于在今后的工作中继续研究。

#### [参考文献]

- [1] Song IH, Hilgert E, Brandt HC, et al. Inflammatory lesions on magnetic resonance imaging in the spine and sacroiliac joints[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2): 519-525
- [2] Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(6): 1356-1365
- [3] 张江林, 朱 剑, 郭军华, 等. 幼年与成年脊柱关节病临床特征的对比研究 [J]. *中华风湿病杂志*, 2005, 9(10): 594-597
- [4] Louthrenoo W, Sukitawut W. A clinical study of the patients with spondylarthropathy [J]. *J Med Assoc Thai*, 1998, 81(12): 986-992
- [5] Burgos VR, Vazquez MJ, Cassis N, et al. Genuine ankylosing spondylitis in children: a case control study of patients with definite disease according to current adult-onset criteria shortly after onset [J]. *J Rheumatol*, 1996, 23(12): 2140-2147
- [6] Pertuiset E. Diagnosis of early spondyloarthritis [J]. *Rev Med Interne*, 2008, 29(7): 596-605
- [7] Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(6): 1805-1813
- [8] Sieper J, Appel H, Braun J, et al. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(3): 649-656
- [9] Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, et al. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(5): 457-464
- [10] Maksymowych WP. MRI in ankylosing spondylitis [J]. *Curr Opin in Rheumatol*, 2009, 21(3): 313-319
- [11] Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 946-954
- [12] 黄 烽. 脊柱关节炎的发病机制与治疗新进展 [J]. *基础医学与临床*, 2005, 25(9): 780-784
- [13] Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including preradiographic and radiographic forms) in primary care [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(5): 659-663
- [14] Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(4): 375-380
- [15] 吕 清, 古洁若. 脊柱关节病诊断的进展 [J]. *诊断学理论与实践*, 2011, 10(4): 388-391
- [16] Bonel HM, Boller C, Saar B, et al. Short-term changes in magnetic resonance imaging and disease activity in response to infliximab [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 120-128
- [17] Mager AK, Althoff CE, Sieper J, et al. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 71(4): 182-189
- [18] Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V, et al. Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *Skeletal Radiol*, 2008, 37(6): 123-131

[收稿日期] 2012-03-23