

# 迟发型类风湿关节炎的疾病活动特征及治疗现状分析\*

杨 闵, 梁 燕, 岑筱敏, 谢其冰, 尹 耕<sup>△</sup>

四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

**【摘要】 目的** 比较迟发型类风湿关节炎(LORA)与早发型类风湿关节炎(YORA)的临床特征与治疗现状,探讨 LORA 疾病特点。**方法** 回顾性分析 259 例类风湿关节炎患者病历资料。LORA 与 YORA 分界为发病年龄是否 $\geq 60$ 岁。比较患者性别比、病程、受累关节特征、关节外表现、实验室检查、疾病活动评分及治疗策略的差异,分析 LORA 疾病特征。**结果** LORA 患者性别比(男/女)1/1.88,性别差异缩小( $P=0.009$ ),发病至确诊时间较 YORA 长( $P<0.001$ ),肩关节受累比例更高( $P<0.001$ ),而肘关节、腕关节、掌指关节、近端指间关节以及踝关节受累在 YORA 更常见( $P<0.001$ )。LORA 患者贫血发生率高于 YORA( $P<0.05$ )。特异性血清学指标方面,类风湿因子及抗环瓜氨酸多肽抗体阳性率两组间差异无统计学意义。由 C-反应蛋白计算的 28 关节疾病活动指数(DAS28-CRP)与临床疾病活动指数(CDAI)两组间差异无统计学意义,简化的疾病活动指数(SDAI)在 LORA 组更高( $P=0.002$ )。67.4%的 LORA 患者使用了糖皮质激素治疗,高于 YORA(29.3%, $P<0.001$ )。近 73.7%的 LORA 患者使用了改善病情的抗风湿药物(DMARDs),低于 YORA(97.6%, $P<0.001$ )。**结论** LORA 患者可能因发病不典型导致延误诊断,对大关节发病的老年患者需注意排查有无类风湿关节炎。LORA 更易合并贫血,但在其他血清学及关节外表现方面与 YORA 无明显差异。合并疾病允许的情况下仍建议 LORA 患者和 YORA 一样积极使用 DMARDs 治疗。

**【关键词】** 迟发型类风湿关节炎 早发型类风湿关节炎 疾病活动度 治疗

**Disease Activity and Therapeutic Strategy of Patients with Late-onset Rheumatoid Arthritis** YANG Min, LIANG Yan, CEN Xiao-min, XIE Qi-bing, YIN Geng<sup>△</sup>. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: yingeng1975@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the disease activity and therapeutic strategy of late-onset rheumatoid arthritis (LORA) with young-onset rheumatoid arthritis (YORA). **Methods** Medical records of 259 patients with rheumatoid arthritis (RA) were reviewed retrospectively. The cut-off between LORA and YORA was operationally set at 60 years of age at disease onset. Gender ratio, disease duration, feature of involved joint, extra-articular features, laboratory features, disease activity score and treatment strategy were compared between LORA and YORA. **Results** The LORA patients had a gender ratio (male/female) of 1/1.88, which was approaching 1/1 in the older age group. It took longer for LORA to be diagnosed than YORA ( $P<0.001$ ). LORA had more frequent involvement of shoulders ( $P<0.001$ ), while elbow, wrist, metacarpophalangeal joint (MCP), proximal interphalangeal joint (PIP) and ankle joints were more common in YORA ( $P<0.001$ ). LORA patients were more likely to have anemia than YORA patients ( $P<0.05$ ). No significant differences were found between LORA and YORA in specific serologic index, including rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody, and disease activity score 28-C-reactive protein (DAS28-CRP) and clinical disease activity index (CDAI). But LORA had a higher simplified disease activity index (SDAI) ( $P=0.002$ ). Glucocorticoid was used in 67.4% LORA patients, compared with 29.3% in YORA patients ( $P<0.001$ ). In contrast, disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) were used in 73.7% LORA patients, compared with 97.6% in YORA patients ( $P<0.001$ ). **Conclusion** Delayed diagnose of LORA is common due to atypical presentation at disease onset. RA should be considered in elderly patients with large joints for differential diagnosis. LORA is more likely to have anemia than YORA, albeit no significant differences in serological index and extra-articular presentations. LORA patients should be treated with DMARDs as aggressively as YORA patients, if their comorbidities allow to do so.

**【Key words】** Late-onset rheumatoid arthritis Younger-onset rheumatoid arthritis Disease activity Therapy

\* 国家自然科学基金(No. 81172869、No. 30901339),四川省应用基础项目(No. 2010JY0011)和四川省科技攻关项目(No. 2009SZ0173)资助

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yingeng1975@163.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、侵袭性炎症性疾病,主要累及小关节。患病率仅次于骨关节炎,是第二常见的风湿免疫性疾病。有研究认为随着年龄增加,RA 发病率逐渐增高<sup>[1]</sup>。60~65 岁以上发病的患者被称为迟发型类风湿关节炎(late onset rheumatoid arthritis,LORA),其他年龄发病患者被称为早发型类风湿关节炎(younger onset rheumatoid arthritis,YORA)<sup>[2,3]</sup>。我国已进入老龄化社会,老年类风湿关节炎患者增多,正确认识 LORA 疾病特征将有助于早期诊断、早期治疗、改善预后。本研究回顾性分析不同年龄发病的 RA 患者临床资料,旨在探讨 LORA 的疾病特征。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2011 年 1 月至 2013 年 12 月在四川大学华西医院住院的初诊 RA 患者共 259 例,其中 LORA 95 例,YORA 164 例。初诊 RA 指病程中未使用过改善病情的抗风湿药物(DMARDs)的患者。LORA 定义为发病时年龄 $\geq 60$  周岁的患者。所有病例均符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)联合欧洲抗风湿病联盟(EULAR)共同提出的 RA 新的分类标准<sup>[4]</sup>。

### 1.2 研究方法和统计学方法

回顾性分析总结 LORA 及 YORA 患者的临床资料。所有数据均采用  $\bar{x} \pm s$  或频率(百分率)表示。对于计量资料,两组样本比较使用单样本 K-S 拟合优度检验判断数据是否为正态分布,如为正态分布使用  $t$  检验,如为非正态分布使用 Mann-Wittney  $U$  检验, $\alpha_{\text{双侧}}=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

LORA 患者 95 例,男 33 例,女 62 例,男/女比例为 1/1.88,年龄 60~88(70.7 $\pm$ 6.9)岁,发病至确诊病程 1~240(30.1 $\pm$ 39.8)月,平均发病年龄 68.3 岁。YORA 患者 164 例,男 33 例,女 131 例,男/女比例为 1/3.96,年龄 16~59(48.9 $\pm$ 10.9)岁,发病至确诊病程 2~360(12.7 $\pm$ 92.5)月。与 YORA 患者相比,LORA 患者性别差异缩小( $P=0.009$ ),病程延长( $P<0.001$ )。根据 RA 患者发病时年龄,每 10 年为一阶段分析患者人数,结果显示发病高峰为 50~60 岁年龄段。

### 2.2 受累关节特征

结果见表 1。23.2% 的 LORA 患者肩关节受累,高于 YORA 患者( $P<0.001$ )。近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、踝关节受累比例在 LORA 组均低于 YORA 组( $P$  均 $<0.001$ )。而髌、膝及跖趾关节受累比例两组差异均无统计学意义。手部典型 RA 畸形(包括尺侧偏斜、天鹅颈畸形、纽扣花畸形)发生率方面,LORA 与 YORA 组间的差异亦无统计学意义。

表 1 LORA 与 YORA 受累关节特征〔例数(%)〕  
Table 1 Joint involvement in patients with LORA and YORA [case (%)]

|                 | LORA<br>(n=95) | YORA<br>(n=164) | P      |
|-----------------|----------------|-----------------|--------|
| PIP             | 44 (46.3)      | 128 (78.0)      | <0.001 |
| MCP             | 57 (60.0)      | 141 (85.8)      | <0.001 |
| Wrist           | 62 (65.3)      | 122 (74.4)      | <0.001 |
| Elbow           | 24 (25.3)      | 67 (40.9)       | 0.001  |
| Shoulder        | 22 (23.2)      | 8 (4.9)         | <0.001 |
| Hip             | 4 (4.2)        | 3 (1.8)         | 0.256  |
| Knee            | 67 (70.5)      | 109 (66.5)      | 0.566  |
| Ankle           | 25 (26.3)      | 83 (50.6)       | <0.001 |
| MTP             | 16 (16.8)      | 25 (15.2)       | 0.735  |
| Ulnar deviation | 15 (15.8)      | 34 (20.7)       | 0.329  |
| Swan-neck       | 14 (14.7)      | 32 (19.5)       | 0.333  |
| Boutonniere     | 7 (7.4)        | 19 (11.6)       | 0.277  |

PIP: Proximal interphalangeal joint; MCP: Metacarpophalangeal joint; MTP: Metatarsophalangeal joint

### 2.3 关节外症状特征

结果见表 2。贫血发生率在 LORA 和 YORA 组分别为 69.5% 和 56.1%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而血小板增多在 YORA 组更常见( $P<0.05$ )。肺间质病变在 LORA 组发生率略高,但差异无统计学意义。神经病变、类风湿结节、发热、皮疹的发生率在 YORA 组略高,但差异无统计学意义。

表 2 LORA 与 YORA 关节外表现〔例数(%)〕  
Table 2 The extra-articular features of patients with LORA and YORA [case (%)]

|                           | LORA<br>(n=95) | YORA<br>(n=164) | P     |
|---------------------------|----------------|-----------------|-------|
| Anemia                    | 66 (69.5)      | 92 (56.1)       | 0.034 |
| Thrombocytosis            | 24 (25.3)      | 63 (38.4)       | 0.031 |
| Interstitial lung disease | 13 (13.7)      | 18 (11.0)       | 0.518 |
| Neuropathy                | 4 (4.2)        | 8 (4.8)         | 0.806 |
| Rheumatoid nodules        | 8 (8.4)        | 14 (8.5)        | 0.974 |
| Fever                     | 15 (15.8)      | 28 (17.1)       | 0.789 |
| Skin rashes               | 9 (9.5)        | 16 (9.8)        | 0.941 |

### 2.4 实验室特征

结果见表 3。炎症指标方面,血沉和 C-反应蛋白(CRP)在 LORA 组和 YORA 组间的差异无统计

学意义。特异性实验室指标方面,结果显示抗环瓜氨酸多肽 (CCP) 抗体平均水平 LORA 组高于 YORA ( $P<0.05$ ),但将抗 CCP 抗体水平分为阴性、低滴度和高滴度(以正常值上限 3 倍为界)分层分析时,结果显示 LORA 及 YORA 分布差异无统计学意义。类风湿因子 (RF)、抗角蛋白抗体 (AKA)、抗核抗体 (ANA) 和免疫球蛋白 G (IgG) 水平两组间差异无统计学意义。26.3% 的 LORA 患者确诊时 X 片显示骨侵蚀改变,而 YORA 组发生率为 74.4%,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。

表 3 LORA 与 YORA 实验室指标

| Table 3 The laboratory features of patients with LORA and YORA | LORA<br>(n=95) | YORA<br>(n=164) | P      |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| ESR ( $\bar{x}\pm s$ , mm/1 h)                                 | 60.3±28.6      | 53.1±29.2       | 0.079  |
| CRP ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)                                   | 55.4±52.1      | 43.0±48.9       | 0.162  |
| RF ( $\bar{x}\pm s$ , IU/mL)                                   | 706.9±1 007.9  | 735.9±872.7     | 0.812  |
| Negative [case (%)]                                            | 16 (16.8)      | 17 (10.4)       | 0.065  |
| Low-titer [case (%)]                                           | 10 (10.5)      | 12 (7.3)        |        |
| High-titer [case (%)]                                          | 69 (72.6)      | 135 (82.3)      |        |
| Anti-CCP ( $\bar{x}\pm s$ , IU/mL)                             | 365.6±177.5    | 308.2±195.6     | 0.022  |
| Negative [case (%)]                                            | 9 (9.5)        | 11 (6.7)        | 0.319  |
| Low-titer [case (%)]                                           | 4 (4.2)        | 21 (12.8)       |        |
| High-titer [case (%)]                                          | 82 (86.3)      | 132 (80.5)      |        |
| AKA [case (%)]                                                 | 29 (30.5)      | 51 (31.1)       | 0.842  |
| ANA [case (%)]                                                 |                |                 | 0.864  |
| ≤1:100                                                         | 79 (83.2)      | 134 (81.7)      |        |
| ≥1:320                                                         | 16 (16.8)      | 30 (18.3)       |        |
| IgG ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)                                    | 14.7±5.7       | 15.2±6.9        | 0.719  |
| Bone erosion (X-ray)<br>[case (%)]                             | 25 (26.3)      | 122 (74.4)      | <0.001 |

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; RF: Rheumatoid factor; Anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; AKA: Anti-keratin antibody; ANA: Anti-nuclear antibody; IgG: Immunoglobulin G

2.5 疾病活动性评估

应用由 C-反应蛋白计算的 28 关节疾病活动指数 (DAS28-CRP)、临床疾病活动指数 (CDAI) 和简化的疾病活动指数 (SDAI) 分别对 LORA 及 YORA 组进行疾病活动度计算,结果见表 4。DAS28-CRP 与 CDAI 在两组间差异无统计学意义,但 LORA 组 SDAI 高于 YORA 组 ( $P=0.002$ )。

表 4 LORA 与 YORA 疾病活动性评分 ( $\bar{x}\pm s$ )

| Table 4 The activity scores of patients with LORA and YORA ( $\bar{x}\pm s$ ) | LORA (n=95) | YORA (n=164) | P     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|-------|
| DAS28-CRP                                                                     | 5.74±0.98   | 5.41±1.05    | 0.110 |
| SDAI                                                                          | 82.48±42.79 | 57.20±33.24  | 0.002 |
| CDAI                                                                          | 31.98±10.42 | 32.17±9.67   | 0.923 |

DAS28: Disease activity score 28; SDAI: Simplified disease activity index; CDAI: Clinical disease activity index

2.6 治疗策略

结果见表 5。LORA 与 YORA 治疗策略不尽相同。LORA 患者初始治疗使用糖皮质激素的比

例高于 YORA 患者 ( $P<0.001$ )。DMARDs 使用方面,YORA 患者使用率高于 LORA 患者 ( $P<0.001$ )。生物制剂使用比例在 LORA 和 YORA 患者中的比例差异无统计学意义。

表 5 LORA 与 YORA 治疗策略 [例数 (%)]

| Table 5 The treatment strategy for patients with LORA and YORA [case (%)] | LORA<br>(n=95) | YORA<br>(n=164) | P      |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| Glucocorticoid                                                            | 64 (67.4)      | 48 (29.3)       | <0.001 |
| DMARDs                                                                    | 70 (73.7)      | 160 (97.6)      | <0.001 |
| Biologic treatment                                                        | 9 (9.5)        | 24 (14.7)       | 0.231  |

3 讨论

类风湿关节炎是致残性关节炎,任何年龄均可发病,若不及时诊治可能严重影响患者生存质量。通常认为发病高峰为 30~50 岁,而本研究纳入病例显示 50~60 岁发病人数最多,亦有报道随年龄增长发病率逐渐增高<sup>[5]</sup>。2010 年我国开始进入老龄化社会,60 岁以上老年人口已超过总人口 10%,预计到 2020 年 65 岁以上老龄人口将达 1.67 亿。老龄人口的增加,将导致老年类风湿关节炎患者增多。本研究拟分析 LORA 疾病特征,以便更早期认识疾病,早期治疗,改善预后。

不同文献对 LORA 的年龄界定不尽相同,多数文献界定年龄为 60 岁,部分文献为 65 岁<sup>[6,7]</sup>,少数甚至低至 55 岁<sup>[8]</sup>。本研究纳入所有患者平均发病年龄为 53.5 岁,且我国对老年人定义为 60 岁,因此本研究以 60 岁为 LORA 与 YORA 分界点。

本研究结果显示 LORA 患者平均发病年龄 68.3 岁,发病至确诊平均病程 (30.1±39.8) 月,而 YORA 患者发病至确诊平均病程 (12.7±92.5) 月,提示 LORA 存在延误诊断的情况。LORA 通常易与骨关节炎、风湿性多肌痛、假性痛风等混淆。通过对受累关节分布的分析发现,LORA 患者大关节受累比例增加,相当部分患者以大关节症状起病,由于老年患者普遍存在合并骨关节炎,可能误导医师进一步检测,从而延误诊断。另据文献报道,LORA 患者肩关节受累比例高达 48%~64%<sup>[9]</sup>,本研究中 LORA 肩关节受累占 23.2%,明显高于 YORA 患者。因此起病初期可能由于表现不典型导致误诊为肩周炎等其他疾病。多数自身免疫性疾病女性患病率显著高于男性。RA 患者女性患病人数约为男性的 3 倍,但 LORA 患者中性别差异明显缩小。本研究显示 LORA 男性患者比例较 YORA 患者高,男

女比例为 1 : 1.88,与文献报道相似<sup>[10]</sup>,提示女性绝经后性激素对发病影响减少。本研究发现肩关节在 LORA 中受累增加,但近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节和踝关节受累比例明显低于 YORA。髋关节、膝关节及跖趾关节受累比例在两组间差异则无统计学意义。LORA 患者发生尺侧偏斜、天鹅颈畸形和纽扣花畸形的比例略低于 YORA,提示虽然老年患者发病至确诊时间延长,但关节侵蚀性似乎低于 YORA。既往也有部分研究报道 LORA 关节侵蚀性与 YORA 相当甚至略高<sup>[9]</sup>。LORA 患者贫血发生率更高,可能与患者病程更长及合并基础疾病相关。肺间质疾病、神经病变、类风湿结节、发热、皮疹等关节外表现两组相似,发病年龄并未对关节外表现产生影响。

特征性血清学检查方面,本研究发现抗 CCP 抗体平均水平 LORA 患者明显高于 YORA 患者,但将抗 CCP 抗体水平分为阴性、低滴度阳性及高滴度阳性分层分析显示,LORA 和 YORA 患者分布差异并无统计学意义。分析原因可能为计量资料转化为分类资料会损失信息以及样本量偏小。RF 和 AKA 阳性率方面,LORA 与 YORA 差异无统计学意义。在此问题上,既往文献报道结论有争议。van der Heijde 等<sup>[11]</sup>研究显示 LORA 患者 RF 阳性率更高,而 Turkcapar 等<sup>[9]</sup>及 Muller 等<sup>[3]</sup>研究显示 YORA 患者 RF 阳性率更高。LORA 患者血沉与 CRP 水平略高于 YORA,但差异无统计学意义,与既往研究<sup>[9-11]</sup>一致。IgG 和 ANA 滴度两组间差异无统计学意义,尚无文献报道。

应用常用病情活动度评估工具对两组进行评估,结果显示 DAS28-CRP 和 CDAI 两组间差异无统计学意义,但 SDAI 在 LORA 组明显高于 YORA 组,提示 LORA 病情活动度并不低于 YORA,依据目标治疗原则来讲,LORA 治疗应与 YORA 相似。本研究也分析了两组治疗策略方面的差异,与 YORA 相比,LORA 糖皮质激素使用比例更高,而 DMARDs 使用比例更低。分析原因,其一,虽然 LORA 发病至确诊病程时间较长,但骨侵蚀发生率似乎低于 YORA,故对 LORA 患者治疗不像 YORA 那样积极,偏于保守;其二,LORA 患者由于年龄大,可能合并慢性疾病较多,限制 DMARDs 药物使用。前文已提及,既往也有部分研究报道 LORA 关节侵蚀性与 YORA 相当甚至略高,因此需考虑予 LORA 患者同样积极的治疗。此外,Muller 等<sup>[3]</sup>分析 LORA 和 YORA 患者在发病时合

并疾病的差异并无统计学意义,但 LORA 患者每年新出现合并疾病几率增加 1.7 倍。因此 LORA 患者合并疾病对治疗存在负面影响,制定 RA 治疗策略前仍需充分考虑。

综上所述,LORA 患者可能因发病不典型导致延误诊断,对大关节发病的老年患者需注意排查有无 RA。血清学及关节外表现两组差异并不明显。合并疾病允许的情况下仍建议 LORA 患者正规使用 DMARDs 治疗。

## 参 考 文 献

- 1 Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, *et al.* Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden—a nationwide population based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Crae Res*, 2013; 65(6): 870-878.
- 2 Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int*, 2013; 33(11): 2881-2884.
- 3 Muller RB, Kaegi T, Finckh A, *et al.* Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observation cohort. *Rheumatology*, 2014; 53(4): 671-677.
- 4 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010; 62(9): 2569-2581.
- 5 茹尽丽译. 类风湿关节炎的临床特征. 见: 栗占国, 唐福林主译. 凯利风湿病学. 第 8 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 1149.
- 6 Calvo-Alén J, Corrales A, Sanchez AS, *et al.* Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2005; 24(5): 485-489.
- 7 Spinel BN, Quintana G, Heredia R, *et al.* Comparative study of elderly-onset rheumatoid arthritis and young-onset rheumatoid arthritis in a Colombian population: clinical, laboratory and HLA-DRB1 findings. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31(1): 40-46.
- 8 Ranganath VK, Elashoff DA, Khanna D, *et al.* Age adjustment corrects for apparent difference in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. *J Rheumatol*, 2005; 32(6): 1040-1042.
- 9 Turkcapar N, Demir O, Atli T, *et al.* Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr*, 2006; 42(2): 225-131.
- 10 Bajocchi G, Lacorte R, Locaputo A, *et al.* Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*, 2000; 18(Suppl 20): S49-S50.
- 11 van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, *et al.* Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1991; 18(9): 1285-1289.

(2014-12-03 收稿, 2014-12-11 修回)

编辑 余琳