

论 著

强直性脊柱炎应用生物制剂联合来氟米特治疗前后的影像学变化研究

1. 河南省安阳市第六人民医院骨科
(河南 安阳 455000)2. 河南省安阳市第六人民医院影像科
(河南 安阳 455000)丁 勇¹ 张佳楠² 林华波¹
孟宪志¹ 韩新勇¹

【摘要】目的 分析强直性脊柱炎(AS)应用生物制剂联合来氟米特治疗前后的影像学变化。**方法** 选取2015年10月至2016年9月我科门诊及病房的30例活动性AS患者为研究对象,均给予应用生物制剂联合来氟米特治疗,治疗前及治疗半年后进行MRI检查,并对比MRI表现与临床疗效判定结果,分析MRI的评估价值。**结果** 30例强直性脊柱炎患者治疗前MRI表现为关节间隙积液(86.67%),关节旁骨髓水肿(73.33%),软骨破坏(53.33%),骨髓脂肪沉积(46.67%);治疗后复查MRI表现为关节间隙积液消失(20.00%)、减少(43.33%),骨髓水肿程度减轻(53.33%),骨髓脂肪沉积显著减少(33.33%),同时软骨破坏改变不明显,软骨破坏不同程度加重(13.33%)。MRI扫描检查评定治疗疗效的敏感度、特异度、准确度依次为95.83%、66.67%、90.00%,诊断一致性检验 $K=0.83$, $P<0.05$,即MRI影像学疗效判定与临床疗效判定具有一致性。**结论** 生物制剂联合来氟米特治疗AS疗效确切, MRI可清晰显示治疗前后关节病变情况,评估治疗疗效,可满足随访复查需要。

【关键词】 强直性脊柱炎; 生物制剂; 来氟米特; MRI; 影像学

【中图分类号】 R593.23; R445.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.05.042

通讯作者: 丁 勇

Study on the Imaging Changes of Ankylosing Spondylitis Before and After Treatment of Biologics Combined with Leflunomide

DING Yong, ZHANG Jia-nan, LIN Hua-bo, et al., department of Orthopedics, the Sixth People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, Henan Province, China

[Abstract] **Objective** To analyze the imaging changes of ankylosing spondylitis (AS) before and after the treatment of biologics combined with leflunomide. **Methods** A total of 30 cases of patients with active AS from October 2015 to September 2016 in our outpatient department and ward were selected and all given the treatment of biologics combined with leflunomide. The clinical and MRI follow-up review were performed before and after treatment for six months. The results of MRI and clinical efficacy were compared and the evaluation value of MRI was analyzed. **Results** The MR imaging features of 30 cases of ankylosing spondylitis before treatment is joint effusion (accounting for 86.67%), bone marrow edema (accounting for 73.33%), cartilage destruction (accounting for 53.33%), bone marrow fat deposition (accounting for 46.67%). After treatment, the MRI showed sacroiliac joint space effusion disappeared (20.00%) or reduction (43.33%), the degree and depth of bone edema with 53.33% reduction, the bone marrow fat deposition with 33.33% obvious decrease, the cartilage destruction with 16.67% unobvious changes, the cartilage damage of varying degrees with 13.33% increase. The sensitivity, specificity and accuracy of curative efficacy assessed by MRI scan were 95.83%, 66.67% and 90.00% respectively. The diagnostic consistency test was $K=0.83$, $P<0.05$, that is, the MRI imaging evaluation of clinical efficacy and clinical curative effect is consistent with each other. **Conclusion** Biologics combined with leflunomide are effective in the treatment of AS. MRI can clearly show the condition of joint lesions before and after treatment, and evaluate the therapeutic effect, which can meet the needs of follow-up review.

[Key words] AS; Biologics; Leflunomide; MRI; Imaging

强直性脊柱炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 是一种常好发于年轻人的慢性自身免疫性炎症性疾病, 主要累及骶髂关节、髋关节及脊柱等中轴骨关节, 早期主要特征表现为骶髂关节炎、脊柱炎及韧带起止点炎, 呈上行性发展, 中晚期可伴发僵硬固定的胸腰段后凸畸形, 致脊柱强直、关节功能障碍等, 出现站立、行走、平视、平躺、呼吸、吞咽困难, 病情难以逆转, 是中年青年人群致残的重要原因之一, 严重影响患者的生活质量^[1]。AS目前仍尚缺乏有效治疗方法, 现有的治疗需要较长周期, 因此在治疗前、治疗过程中及治疗后对患者病情及疗效进行有效的评估与追踪随访尤为重要^[2]。除骨代谢、炎症控制等指标及相关关节评分外, 近年来国内外不断有研究关注AS治疗的影像学进展, 包括X线、MRI、CT等多种影像学方式, 其用于诊断和治疗后疗效评估相比于实验室检查更直观, 可操作性较强^[3-4]。基于此, 本文以30例患者为对象, 研究强直性脊柱炎应用生物制剂联合来氟米特治疗前后的MRI影像学变化特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 30例活动性AS患者全部来自2015年10月至2016年9月我科门诊及病房, 符合美国风湿病学会1984年修订的AS纽约分类诊断标准^[5], 均统一给予应用生物制剂联合来氟米特治疗, 并接受

规范非甾体抗炎药及甲氨蝶呤、或甲氨蝶呤联合柳氮磺吡啶等缓解病情,且均按时入院随访,进行MRI检查;均已排除感染、其他自身免疫性疾病、严重糖尿病、高血压及严重肝肾疾病。其中男16例,女14例,年龄17~37(27.92 ± 6.55)岁,病程0.6~9(4.18 ± 3.94)年,病变部位包括20例髌关节单侧病变,10双侧病变。

1.2 治疗方法 所有患者均给予应用生物制剂联合来氟米特治疗,生物制剂选用依那西普(德国Pfizer Limited,注册证号S20120006),25mg皮下注射,2次/周;来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字H20050129)20mg口服,1次/d,8周后停用依那西普,继续来氟米特口服至12周。

1.3 影像学检查 治疗前及治疗半年后进行临床及MRI随访复查。均采用1.5T PHILIPS-Achieva核磁共振机磁共振扫描仪。体位是常规平卧,检查过程中可根据具体情况变换患者体位。采用体部线圈,分别行双侧髌膝关节冠状位及横轴位非增强扫描,扫描序列为自旋回波(SE)T1WI、快速自旋回波(TSE)T2WI以及快速反转恢复(TIRM)T2WI序列。扫描层厚/间距为6.0mm/1.0mm,矩阵 226×288 。

1.4 观察指标 所有患者MRI图像由我院2位放射科医师采用盲法分析,重点观察髌膝关节MRI表现及特征,并依据加拿大脊柱关节炎研究协会关于髌关节炎性(SPARCC)评分标准,评估骨髓水肿程度,其中骨髓水肿共计48分,水肿强度、深度共计各12分,总分72分^[6]。并观察关节面下脂肪沉积程度、关节间隙积液程度、软骨破坏程度等,关节间

隙积液程度的变化目前暂无客观成熟的评价标准,仍以肉眼观察判断为主。

1.5 MRI表现疗效判定显效 MRI表现异常软骨数量不变或减少,软骨侵蚀程度不变或减轻,骨髓水肿、脂肪沉积及关节积液消失;有效: MRI表现为关节软骨异常改变,但数量、破坏程度不变,骨髓水肿减轻,脂肪沉积、关节积液减少;无效: MRI表现为骨髓水肿、脂肪沉积、关节积液等不变或加重^[7]。

1.6 临床疗效判定 显效:晨僵时间、肿胀关节数、疼痛关节数、扩胸度、Schober试验、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)水平5项改善程度 $\geq 50\%$;有效:上述5项标准达到3~4项;无效:上述5项标准不足3项^[8]。

1.7 统计学方法 选用统计学软件SPSS 19.0分析和处理研究

数据,计数资料采取率(%)表示,组间对比进行 χ^2 检验;计量资料采取($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比进行t值检验;诊断一致性试验采用Kappa检验;以 $P < 0.05$ 为有显著性差异和统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后MRI表现 30例强直性脊柱炎患者治疗前MRI表现为关节间隙积液26例(86.67%),关节旁信号骨髓水肿22例(73.33%),软骨破坏16例(53.33%),骨髓脂肪沉积14例(46.67%),见图1-3。治疗半年后复查MRI表现为关节间隙积液消失6例(20.00%)、减少13例(43.33%),骨髓水肿程度、深度均减轻16例(53.33%),骨髓脂肪沉积显著减少10例(33.33%),同时软骨破坏改变不明显5例

表1 临床疗效与MRI疗效判定结果比较(n)

MRI检查判定	临床判定		合计
	总有效	无效	
总有效	23	2	25
无效	1	4	5
合计	24	6	30

注:总有效以显效、有效总例数计

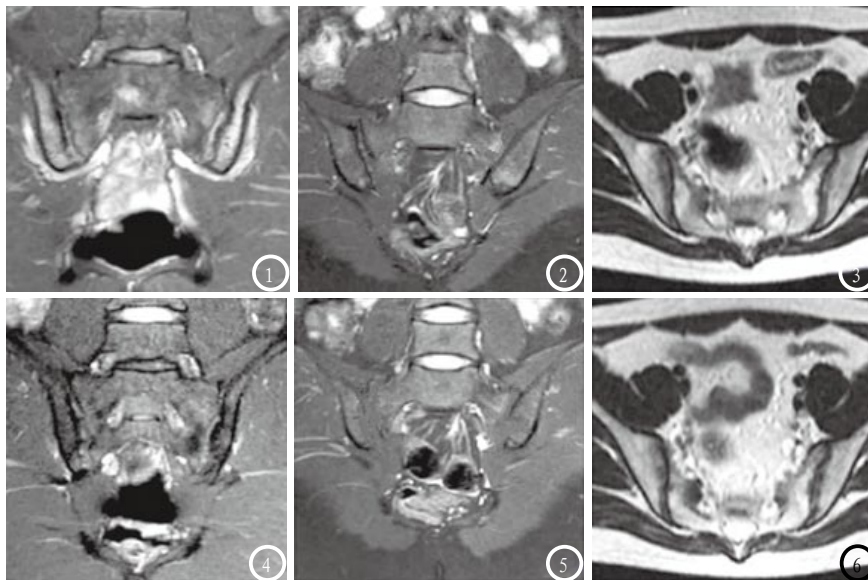


图1-3分别为治疗前3例不同的患者,MRI表现分别为冠状位压脂TIRM序列显示骨髓水肿、横轴位T1WI显示软骨破坏和关节间隙积液、横轴位T1WI显示骨髓脂肪沉积;图4-6分别为图1-3治疗后对应的同一患者,MRI表现骨髓水肿基本消失、软骨破坏改变不明显和关节间隙积液显著减少、骨髓脂肪沉积减少。

(16.67%), 软骨破坏不同程度加重4例(13.33%), 见图4-6。

2.2 比较临床疗效与MRI疗效判定结果 使用MRI扫描检查评定治疗疗效的敏感度、特异度、准确度依次为95.83%、66.67%、90.00%, 诊断一致性检验, $K=0.83$, $P<0.05$, 即MRI影像学临床疗效判定与临床疗效判定具有一致性。见表1。

3 讨 论

AS的发病机制迄今仍尚未明确, 因其具有发病率较高、病程长、致残率高等特点, 临床报道94%的AS患者一旦髋部症状后在3~5年将出现严重的髋关节损害而导致功能障碍, 故具有更高的致残率, 且目前缺乏有效的治疗方法, 早期诊断和治疗AS对缓解患者症状、延缓病情发展、降低致残率至关重要。近年来临床普遍认为传统口服抗风湿治疗药物对髋关节病变疗效差, 尤其是患者出现髋关节间隙狭窄或强直时传统治疗方案难以奏效, 而此时进行关节置换手术临床应用受限, 费用昂贵, 且术后患者将面临功能重建、翻修及本身骨质疏松导致手术失败及并发症风险^[9]。因此, 在治疗中应以控制和预防罹患关节破坏和功能丧失为主要目的, 且考虑到在AS骶髂关节活检部位普遍存在明显的炎性T细胞浸润, 以CRP等炎症因子为靶点的拮抗剂和新型免疫抑制剂受到临床的重视, 临床报道证实依那西普在关节炎性疾病尤其是AS的治疗中取得了很好的疗效, 且具有良好的安全性及耐受性^[10]。然而, 依那西普价格较高, 往往难以在临床上长期应用, 本研究采取短期应用依那西普后联合新型免疫抑制剂来氟米

特替代依那西普进行长期治疗。来氟米特作为一种新型的免疫抑制剂, 已被相关研究证实其活性代谢产物A771726可通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性实现抑制嘧啶核苷酸的合成, 即为阻断T淋巴细胞的激活与增值, 抑制蛋白酪氨酸酶(PTK)的活性, 减少滑膜细胞合成和释放炎症因子和阻断白介素(IL-1、IL-2)等细胞因子的表达, 减轻基质的降解, 并可发挥阻止炎性细胞的附壁和向毛细血管外的游走的作用^[11]。故本研究临床疗效评估结果显示30例患者应用生物制剂联合来氟米特治疗后总有效率达80.00%(24/30), 较为可观。

同时, 采用无创性影像学检查方法动态监测AS在治疗前后的病情演变对于临床诊断与治疗疗效的评估极有意义。王斌^[12]等分析认为X线对早期AS判断可出现漏检, 而CT跟MRI可较为清晰准确的进行AS早期诊断与治疗前评估, 以MR优势更为突出。赵英华^[13]的报道认为MRI在诊断、分期及观察AS炎症的进展方面起着重要的作用, 且骨髓水肿的分布、大小、累及范围, SPARCC评分变化值与ESR和CRP变化值, 脊柱痛、外周关节痛、局限性压痛、晨僵时间和程度等评分显著相关。本研究收集生物制剂益赛联合来氟米特治疗的30例患者, 分别取治疗前、治疗半年后MR影像学图像进行分析, 结果显示治疗前MRI表现为关节间隙积液占86.67%, 关节旁信号骨髓水肿占73.33%, 软骨破坏占53.33%, 骨髓脂肪沉积占46.67%; 治疗后复查MRI表现为关节间隙积液消失占20.00%、减少占43.33%, 骨髓水肿程度、深度均减轻占53.33%, 骨髓脂肪沉积显著减少占33.33%, 同时软骨破坏改变不明显占16.67%, 软

骨破坏不同程度加重占13.33%。与吴俊华^[7]等的分析结果类似, 认为低场MRI非增强扫描能直观显示骶髂关节病变, 尤以T2WI序列对活动性炎性病变的演变显示良好。与临床疗效评估结果为对象好, 本研究MRI扫描检查评定治疗疗效的敏感度、特异度、准确度依次为95.83%、66.67%、90.00%, 诊断一致性检验 $K=0.83$, $P<0.05$, 提示MRI影像学临床疗效判定与临床疗效判定具有一致性, 证实MRI可清晰显示治疗前后关节病变情况, 评估治疗疗效, 因而可一定程度代替放射学检查而满足随访复查需要。

综上所述, 生物制剂联合来氟米特治疗AS疗效确切, MRI可清晰显示治疗前后关节病变情况, 可用于评估治疗疗效, 满足随访复查需要。

参考文献

- [1] 王子, 连帆, 李家平, 等. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗强直性脊柱炎的近期放射学进展与生活质量相关分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(15): 1022-1025.
- [2] 刘浩, 钱邦平, 邱勇, 等. 强直性脊柱炎影像学自然史及其临床意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(9): 856-860.
- [3] 梁佐堂, 李继峰, 董乐, 等. 对比分析X线、CT和MRI在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变诊断中应用的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(2): 84-87.
- [4] 王善良, 张超. CT与MRI在强直性脊柱炎骶髂关节病变临床诊断中的对比分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(7): 112-114.

(下转第 152 页)