

风湿性多肌痛和巨细胞动脉炎诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 风湿性多肌痛

风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)是以颈、肩胛带和骨盆带肌肉疼痛、晨僵伴有发热、红细胞沉降率(ESR)升高等全身反应的一种综合征。好发于 50 岁以上的老年人, 50 岁以下发病少见, 随年龄增长发病渐增多, 女性较男性多 2~2.5 倍。国外报道 PMR 发病率为(20.4~53.7)/10 万, 70 岁以上发病率高达 112.2/10 万, 我国虽无流行病学调查资料, 但临床并不少见。PMR 主要症状为四肢及躯干肌肉疼痛和僵硬, 尤以肩胛带肌和骨盆带及颈肌疼痛和僵硬较重, 可伴有全身反应如发热、贫血、ESR 明显增快等。PMR 病因不明, 一般为良性过程, 有家族聚集发病趋势。

1.1 临床表现

1.1.1 症状与体征

1.1.1.1 一般症状: 全身症状包括全身酸痛、不适、乏力、消瘦、失眠、发热, 以低热为主, 少数也可高热, 可突然起病, 亦可隐袭起病, 历时数周或数月。

1.1.1.2 典型症状: 颈肌、肩肌及髋部肌肉僵硬, 严重者不能起床, 上肢抬举受限, 下肢不能抬举, 不能下蹲, 上下楼梯困难等, 部分患者疼痛较剧以至不能翻身和深呼吸。肌痛多对称性分布, 也可单侧或局限于某一肌群。但这些症状与多发性肌炎不同, 活动困难并非真正肌肉无力, 而是肌肉酸痛所致。如长期得不到确诊治疗者, 关节肌肉活动障碍, 晚期可发展为肌肉萎缩。关节主动和被动运动困难。也可累及肢带肌肌腱附着部, 有些也可出现腕及指间关节疼痛和水肿, 甚至出现胸锁、肩、膝或髋关节的一过性滑膜炎。

1.1.2 辅助检查

①可有轻至中度正细胞正色素性贫血。②ESR 显著增快(40 mm/h, 魏氏法); C 反应蛋白(CRP)增高, 且与病情活动性相平行。③肝酶可轻度升高, 但反映横纹肌炎的血清肌酶多在正常范围内。④血清白细胞介素(IL)-6 水平升高。⑤心电图和肌活检无炎性肌病的依据。⑥抗核抗体和其他自身抗体及类风湿因子一般为阴性。⑦B 超、磁共振成像(MRI)检查可发现肩膝或髋关节滑膜炎, MRI 显示肩峰下/三角肌下滑膜炎是肩最常见的损伤。

1.2 诊断要点

PMR 主要依据临床经验排除性诊断, 一般老年人有不明原因发热, ESR 和(或)CRP、血清 IL-6 升高和不能解释的中度贫血, 伴有肩背四肢疼痛, 活动障碍, 在排除类风湿关节炎(RA)、肌炎、肿瘤、感染等其他疾病后要考虑 PMR 诊断。B 超和 MRI 检查有助于 PMR 诊断。

1.2.1 诊断标准

满足以下 3 条标准可以作出诊断: ①发病年龄 ≥ 50 岁; ②两侧颈部、肩胛部或及骨盆部肌痛晨僵; ③ESR ≥ 40 mm/h 或小剂量糖皮质激素有效。

满足①和②, 如 ESR 正常, 则对小剂量糖皮质激素(泼尼松 10~15 mg/d)治疗迅速反应可代替标准③。

1.2.2 鉴别诊断

1.2.2.1 巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA): 70% 的 GCA 合并 PMR, 两者合并时鉴别较困难。在出现头痛、视觉异常、颞动脉怒张、搏动增强或减弱并伴有触痛、小剂量糖皮质激素治疗反应不佳等, 均需进一步做颞动脉造影、超声、活检等。

1.2.2.2 RA: 主要是与早期 RA 相鉴别, RA 以对称性小关节滑膜炎为主要表现, 常有类风湿因子和抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体阳性。而 PMR 虽可有有关节肿胀, 但无持续性小关节滑膜炎, 无关节破坏性病变和类风湿结节, 抗体常阴性。

1.2.2.3 多发性肌炎: 以进行性近端肌无力为主要表现, 有肌萎缩、血清肌酶升高、肌电图异常、肌肉活检示淋巴细胞浸润, 肌纤维萎缩, 而 PMR 患者肌酶、肌电图和肌活检正常, 肌痛较肌无力明显。

1.2.2.4 纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FMS): FMS 有固定对称的压痛点, 如颈肌枕部附着点、斜方肌上缘中部、冈上肌起始部、肩胛棘上方近内侧缘、第 2 肋骨与软骨交界处外侧上缘、肱骨外上髁下 2 cm 处、臀部外上象限臀肌皱褶处、大转子后 2 cm 处、膝关节内侧鹅状滑囊区共 9 处 18 个压痛点。肌力和关节正常, 有睡眠障碍、紧张性头痛、激惹性肠炎、激惹性膀胱炎, ESR 和 CRP 一般正常, 对糖皮质激素治疗无效。

1.2.2.5 排除其他疾病: 如感染、肿瘤、其他风湿性疾病。

1.3 治疗方案及原则

1.3.1 一般治疗

消除患者的顾虑至关重要, 遵循医嘱, 合理用药, 防止病情复发; 进行适当的锻炼, 防止肌肉萎缩。

1.3.2 药物治疗

1.3.2.1 糖皮质激素: 小剂量糖皮质激素治疗为首选用药, 一般泼尼松 10~15 mg/d 口服。1 周内症状迅速改善, CRP 可短期恢复正常, ESR 逐渐下降, 2~4 周后泼尼松缓慢减量, 每 2~3 周减 2.5 mg, 维持量 5~10 mg/d, 随着病情稳定时间的延长, 部分患者的维持量可减为 3~5 mg/d。对病情较重, 发热、肌痛、活动明显受限者, 可以泼尼松 15~30 mg/d, 随着症状好转, ESR 接近正常, 然后逐渐减量维持, 维持用药一般 1~2 年。减量过早、过快或停药过早, 是导致病情复发的主要原因。

多数患者在 2 年内可停用糖皮质激素,但国外报道 PMR 维持治疗的平均时间约为 3 年,少数患者需小量维持多年。但停药后仍需随访观察,一般 5 年不发可认为病情完全缓解。

应该强调,对老年人长期使用糖皮质激素应特别注意其不良反应及并发症(如高血压、糖尿病、白内障、骨质疏松),应及时给予相应的治疗。

1.3.2.2 非甾体抗炎药:对初发或较轻病例可试用非甾体抗炎药,如双氯芬酸、美洛昔康、塞来昔布等。约 10%~20% 风湿性多肌痛患者单用非甾体抗炎药可以控制症状,但应注意预防非甾体抗炎药的并发症。

1.3.2.3 免疫抑制剂:对使用糖皮质激素有禁忌证,或效果不佳、或减量困难、或不良反应严重者,可联合使用免疫抑制剂甲氨蝶呤 7.5~15 mg/周,或其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、来氟米特、环孢素 A、环磷酰胺等。PMR 如合并 GCA 时起始剂量糖皮质激素应较单纯 PMR 大,可以联合免疫抑制剂如环磷酰胺治疗等,病情缓解后逐渐减量。

1.3.2.4 其他:生物制剂治疗 PMR 还有待进一步临床研究。

PMR 经合理治疗病情可迅速缓解或痊愈;也可迁延不愈或反复发作;疾病后期可出现废用性肌萎缩等严重情况。PMR 大多预后良好。

2 GCA

GCA 是一种原因不明,以侵犯大动脉为主并以血管内层弹性蛋白为中心的坏死性动脉炎,伴肉芽肿形成,有淋巴细胞、巨噬细胞、多核巨细胞浸润,一般无纤维素样坏死。由于内膜增生血管壁增厚、管腔变窄和阻塞,造成组织缺血。血管病变常呈节段性、多灶性或广泛性损害。血管炎主要累及主动脉弓起始部的动脉分支,亦可累及主动脉的远端动脉以及中小动脉。因典型患者呈颞部头痛,头皮及颞动脉触痛,间歇性下颌运动障碍。因而,GCA 又称为颞动脉炎(temporal arteritis,TA);又因累及颅内动脉称为颅动脉炎(cranial arteritis)。GCA 在欧美国家 50 岁以上患者的发病率为 20/10 万,我国无流行病学资料,日本发病率为 1.47/10 万。40%~60% 的 GCA 合并 PMR。

2.1 临床表现

GCA 绝大多数发生于 50 岁以上,女性发病高于男性 2~3 倍,有显著的地域分布。

2.1.1 全身症状

前驱症状包括乏力、纳差、体质量减轻及低热等。发热无一定规律,多数为中等度(38℃左右)发热,15% 的患者也可高达 39~40℃。

2.1.2 器官受累症状

依据受累血管部位及病程的长短不同而表现不一,病情轻重不同。

2.1.2.1 头部:颞动脉、颅动脉受累而出现头部症状,以头痛最为常见,约半数患者为首发症状。头痛表现为新近发生的、偏侧或双侧或枕后部剧烈疼痛,呈刀割样或烧灼样或持续性胀痛,50% 的患者有头皮触压痛或可触及的痛性结节,头皮结节如沿颞动脉走向分布,具有诊断价值。头痛可持续性也可

间歇性发作。头痛剧烈程度与血管炎严重程度不一定一致。典型的颞动脉受累表现为动脉屈曲、怒张、搏动增强。也可因血管闭塞致搏动消失。

2.1.2.2 眼部:常表现为黑朦、视物不清、眼睑下垂、复视、部分失明或全盲等。可为一过性症状,也可永久性。

1/5 患者可以眼部受累和失明为首发症状,但一般出现在其他症状之后数周或数月。视觉障碍初始可为波动性,以后变为持续性,可呈单侧或双侧,一侧失明如未积极治疗,对侧可在 1~2 周内被累及。眼底检查:早期常为缺血性视神经炎,视乳头苍白、水肿;视网膜水肿,静脉曲张,可见棉絮样斑及小出血点;后期视神经萎缩。

眼肌麻痹也较常见,眼睑下垂,上视困难,时轻时重,常与复视同时出现。有时可见到瞳孔不等大,或出现霍纳(Horner)征。眼肌麻痹可能由颅神经或眼肌病变引起,出现时轻时重的向上凝视困难。

2.1.2.3 间歇性运动障碍:约 2/3 患者因面动脉炎,局部血供不良,引致下颌肌痉挛,出现间歇性咀嚼不适、咀嚼疼痛、咀嚼停顿和下颌偏斜等;有时因舌肌运动障碍出现吞咽困难、味觉迟钝、吐字不清等。间歇性运动障碍也可影响到四肢,出现间歇性跛行、上肢活动不良。

2.1.2.4 神经系统表现:约 1/30 患者出现多种神经系统症状,如由于颈动脉或椎动脉病变而出现发作性脑缺血(TIA)、脑卒中、偏瘫或脑血栓等,是 GCA 主要死因之一。颅内或硬膜内动脉炎很少见。少数患者可发生由于神经血管病变引起的继发性神经病变如单神经炎,周围多神经炎,上、下肢末梢神经炎等。偶尔表现出运动失调、谵妄、听力丧失等。

2.1.2.5 心血管系统表现:GCA 躯体大血管常受累,可累及锁骨下动脉、腋动脉、肱动脉、冠状动脉、胸主动脉、腹主动脉、股动脉等。因而,可导致锁骨下动脉等出现血管杂音、动脉搏动减弱或无脉症、假性动脉瘤等。可出现主动脉弓综合征,四肢跛行。GCA 患者胸主动脉瘤发生率高 17 倍,常发生在 GCA 的后期,胸部 X 线检查对筛查有帮助。冠状动脉病变可导致心肌梗死、心力衰竭、心肌炎和心包炎等。

2.2.2.6 呼吸系统表现:GCA 较少累及呼吸系统,可表现为持续性干咳、咽痛、声嘶等。当呼吸系统表现为首发或突出时,会延误 GCA 诊断。

2.1.2.7 其他:精神症状表现为抑郁或意识模糊。甲状腺及肝功能异常也有报道。对称性关节滑膜炎很少见,头皮坏死、舌溃疡、浆膜炎、发音困难、女性生殖道或乳房受累、抗利尿激素分泌不当综合征也偶可发生。

2.1.3 实验室检查

实验室检查指标的异常是非特异性的,炎症指标如 ESR 和(或)CRP 的正常不能排除 GCA 的诊断。

①轻到中度正细胞正色素性贫血,有时贫血较重。白细胞计数增高或正常,血小板计数可增多。②活动期 ESR 增快和(或)CRP 增高,绝大多数 ESR 升高。③白蛋白减少,多克隆高球蛋白血症和 2 球蛋白增高,约 1/3 的 GCA 碱性磷酸酶轻度升高。④肌酶、肌电图、肌肉活检正常。

2.1.4 颞动脉活检

颞动脉活检是诊断 GCA 的金标准,特异性较高。选择有触痛或有结节的部位可提高检出率,在局部麻醉下切取长度为 1.5~3 cm 的颞动脉,做连续病理切片。活检的阳性率仅在 40%~80%,阴性不能排除 GCA 诊断。

2.1.5 影像学检查

为探查不同部位血管病变,可采用彩色多普勒超声、核素扫描、CT 血管成像或动脉造影等检查。超声和高分辨 MRI 是诊断 GCA 有用的非创伤性检查,对大的血管检查较适合,可以显示颞动脉炎症变化如血管壁的水肿、血管阻塞。对小血管的显影动脉造影优于 MRI 和 B 超。

2.2 诊断要点

对有原因不明的老年人发热和 ESR 明显增快的,尤其有头皮触痛、颞动脉触痛或搏动减弱的,应考虑本病。

2.2.1 诊断标准

目前采用 1990 年 ACR 巨细胞动脉炎分类标准:①发病年龄 ≥ 50 岁。②新近出现的头痛。③颞动脉病变:颞动脉压痛或触痛、搏动减弱,除外颈动脉硬化所致。④ ESR 增快:魏氏法测定 $ESR \geq 50$ mm/h。⑤动脉活检异常:活检标本示血管炎,其特点为单核细胞为主的炎性浸润或肉芽肿性炎症,常有多核巨细胞。

符合上述 5 条标准中的至少 3 条可诊断为巨细胞动脉炎。此标准的诊断敏感性和特异性分别是 93.5% 和 91.2%。

2.2.2 鉴别诊断

2.2.2.1 PMR:GCA 早期可能出现 PMR 综合征表现,在此情况时,应特别注意寻找 GCA 血管炎的证据,以作出正确的鉴别诊断。

2.2.2.2 中枢神经孤立性血管炎:仅颅内动脉受影响。

2.2.2.3 大动脉炎:主要侵犯主动脉及其分支,发病年龄较轻。

2.2.2.4 韦格纳肉芽肿病:虽可侵犯颞动脉,但常累及呼吸系统和(或)肾脏,组织病理学改变及抗中性粒细胞胞质抗体阳

性与 GCA 不同。

2.2.2.5 结节性多动脉炎:以中小血管为主的节段性坏死性炎症,部分病情严重的患者在血管炎局部可以触及结节,主要累及四肢、胃肠道、肝、肾等动脉和神经滋养血管,引起相应部位的缺血梗死及多发单神经炎。

2.3 治疗方案及原则

糖皮质激素是治疗 GCA 的主要药物,联合免疫抑制剂(如环磷酰胺)治疗有利于尽快控制血管炎症,减少并发症。

2.3.1 诱导治疗:首选泼尼松 40~60 mg/d,顿服或分次口服。一般在 2~4 周内头痛等症状可见明显减轻。眼部病变反应较慢,可同时局部治疗。必要时可使用甲泼尼龙冲击治疗。免疫抑制剂一般首选环磷酰胺。根据病情可采用环磷酰胺 0.5~0.75 g/m² 静脉滴注,3~4 周 1 次;或环磷酰胺 0.2 g,静脉注射,隔日 1 次。疗程和剂量依据病情反应而定。甲氨蝶呤 7.5~25 mg,每周 1 次,口服或深部肌肉注射或静脉用药。对糖皮质激素和免疫抑制剂无效的患者,英夫利西单抗可能有一定的作用,疗效有待进一步研究证实。使用免疫抑制剂期间应注意定期查血常规、尿常规和肝功能、肾功能,避免不良反应。

2.3.2 维持治疗:经上述治疗 2~4 周,病情得到基本控制,ESR 接近正常时,可考虑糖皮质激素减量,通常每 1~2 周减 5~10 mg,至 20 mg/d 改为每周减 10%,一般维持量为 5~10 mg/d,大部分患者在 1~2 年内可停用糖皮质激素,少数患者需要小剂量糖皮质激素维持治疗几年。维持治疗用糖皮质激素或糖皮质激素加免疫抑制剂如环磷酰胺或甲氨蝶呤,环磷酰胺可 2~3 个月 1 次。

2.3.3 辅助治疗:由于 GCA 患者会发生治疗相关的不良反应,如骨折、无菌性股骨头坏死、糖尿病、高血压、消化道出血、感染等,建议给予补钙和维生素 D,对骨密度减低时给予双膦酸盐治疗,小剂量阿司匹林和质子泵抑制剂可和糖皮质激素联合使用。

(收稿日期:2011-03-08)

(本文编辑:臧长海)