

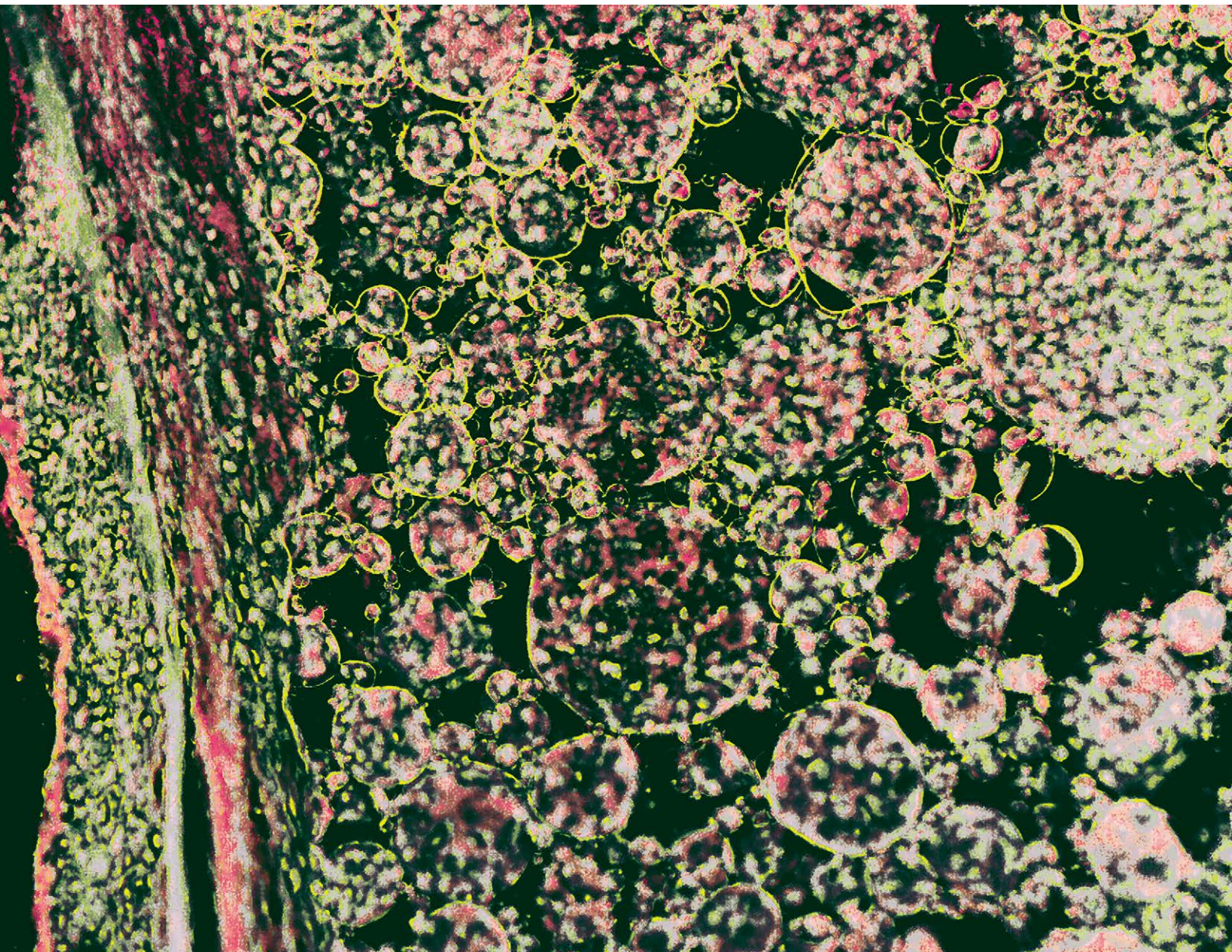
nature

REVIEWS

October 2020 volume 6 no. 2

www.nature.com/reviews

RHEUMATOLOGY



中文版 主 编 徐沪济 (清华大学临床医学院/海军军医大学长征医院)
副 主 编 孙凌云 (南京大学医学院附属鼓楼医院)
刘 毅 (四川大学华西医院)
戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)
董凌莉 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
朱 剑 (中国人民解放军总医院)
穆 荣 (北京大学第三医院)
李梦涛 (北京协和医院)
吴 歆 (海军军医大学长征医院)

顾 问 曾小峰 (北京协和医院)
张奉春 (北京协和医院)
栗占国 (北京大学人民医院)
鲍春德 (上海交通大学医学院附属仁济医院)
朱 平 (第四军医大学西京医院)
邹和建 (复旦大学华山医院)
赵 岩 (北京协和医院)
黄 烽 (中国人民解放军总医院)
黄慈波 (深圳大学附属华南医院)

Advisory Board

Gunnar B. J. Andersson

Rush University Medical Center, USA

Xenofon Baraliakos

Rheumazentrum Ruhrgebiet, Germany

Francis Berenbaum

AP-HP Saint-Antoine Hospital, France

Gerd-Rüdiger Burmester

Humboldt University and Free University of Berlin, Germany

Leslie J. Crofford

Vanderbilt University Medical Center, USA

Michael Doherty

University of Nottingham, UK

Gary S. Firestein

University of California, San Diego, USA

Sherine E. Gabriel

Rutgers University, USA

Steffen Gay

University Hospital of Zürich, Switzerland

Robert D. Inman

University of Toronto, Canada

David A. Isenberg

University College London, UK

Cees G. M. Kallenberg

University of Groningen, Netherlands

Ho-Youn Kim

Catholic University of Korea, Republic of Korea

Lars Klareskog

Karolinska Institute/Karolinska University Hospital, Sweden

Margreet Kloppenburg

Leiden University Medical Center, The Netherlands

Nancy E. Lane

University of California School of Medicine, Davis, USA

Chak-Sing Lau

University of Hong Kong, Hong Kong

Zhan-Guo Li

Beijing University Medical School People's Hospital, China

Matthew H. Liang

Harvard University, USA

Peter E. Lipsky

Charlottesville, USA

Professor Sir Ravinder N. Maini

Imperial College London, UK

Fiona McQueen

University of Auckland, New Zealand

Eric F. Morand

Monash University, Australia

Seza Ozen

Hacettepe University, Turkey

Janet Pope

University of Western Ontario, Canada

William Robinson

Stanford University School of Medicine, USA

Yehuda Shoenfeld

Sheba Medical Center (affiliated with Tel Aviv University), Israel

Josef S. Smolen

Medical University of Vienna, Austria

Rene Toes

Leiden University Medical Center, The Netherlands

Cornelia M. Weyand

Stanford University School of Medicine, USA

Kazuhiko Yamamoto

University of Tokyo, Japan

Nature Reviews Rheumatology Journal Editorial Team

Chief Editor:

Sarah Onuora

Senior Editors:

Joanna Collison, PhD; Jessica McHugh, PhD

Senior Art Editor:

Susanne Harris

Production Editor:

Fleur Stevens

Proofreader:

Emma Jobson

Senior Editorial Assistant:

Felicity Tournant

Senior Production Controller:

Brittany DeSalvo

Editorial Board, Chinese Edition

Editor-in-Chief:

Huji Xu

School of Clinical Medicine Tsinghua University, Beijing; Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai

Associate Editors:

Lingyun Sun

Nanjing Drum Tower Hospital The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing

Yi Liu

West China Hospital, Sichuan University, Chengdu

Lie Dai

Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou

Lingli Dong

Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan

Jian Zhu

Chinese PLA General Hospital, Beijing

Rong Mu

Peking University Third Hospital, Beijing

Mengtao Li

Peking Union Medical College Hospital, Beijing

Xin Wu

Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai

Consultants:

Xiaofeng Zeng

Peking Union Medical College Hospital, Beijing

Fengchun Zhang

Peking Union Medical College Hospital, Beijing

Zhanguo Li

Peking University People's Hospital, Beijing

Chunde Bao

Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai

Ping Zhu

Xijing Hospital, Xi'an

Hejian Zou

Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai

Yan Zhao

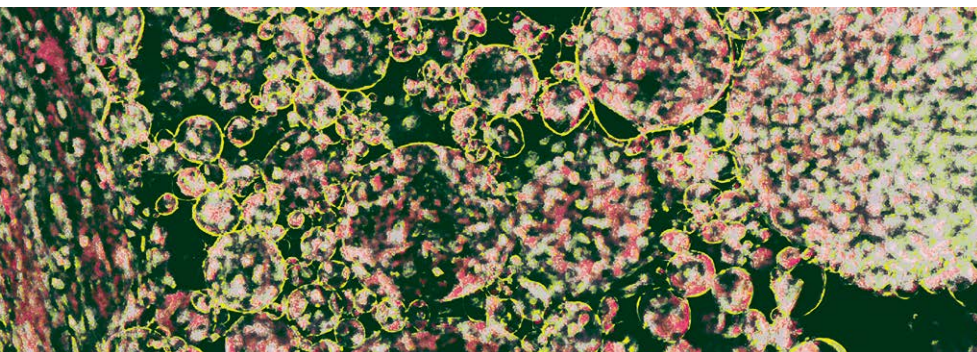
Peking Union Medical College Hospital, Beijing

Feng Huang

Chinese PLA General Hospital, Beijing

Cibo Huang

Shenzhen University affiliated South China Hospital, Shenzhen





► **COVER:** The image shows an emulsion-templated bone tissue engineering scaffold implanted into an ex vivo chick femur defect model. The complete infiltration of chick bone cells through the interconnected pores of the biodegradable scaffold demonstrates the suitability of the scaffold for bone tissue engineering applications. Image supplied by Betül Aldemir Dikici, University of Sheffield, Sheffield, UK.

REVIEWS

- 1 痛风的全球流行病学:患病率, 发病率, 治疗方式和危险因素
Mats Dehlin, Lennart Jacobsson and Edward Roddy
- 12 巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛的疾病监测与长程管理
Dario Camellino, Eric L. Matteson, Frank Buttgerit and Christian Dejaco
- 27 数字化医疗技术: 风湿病学的机遇与挑战
Daniel H. Solomon and Robert S. Rudin

REVIEWS

- 38 在银屑病不能满足的临床需求中应用精准医学
Deepak R. Jadon, Carmel Stober, Stephen R. Pennington and Oliver FitzGerald
- 57 纤维肌痛综合征的临床特点、发病机理及治疗进展
Piercarlo Sarzi-Puttini, Valeria Giorgi, Daniela Marotto and Fabiola Atzeni

PERSPECTIVES

- 73 风湿病临床试验的转变: 走向以患者为中心的精准医学
Costantino Pitzalis, Ernest H. S. Choy and Maya H. Buch

Nature Reviews Rheumatology (ISSN 1759-4790 [print]; 1759-4804 [online]) is published monthly by Springer Nature Limited, The Campus, 4 Crinan Street, London N1 9XW, UK. Airfreight and mailing in the USA by agent named WN Shipping USA, 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA. Periodicals postage paid at Brooklyn, NY 11256. US Postmaster: Send address changes to Springer Nature, WN Shipping USA, 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA. Air Business Ltd is acting as our mailing agent.

Copyright © 2020 Springer Nature Limited. All rights reserved. Printed in the United Kingdom. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from permissions@nature.com.

EDITORIAL & PRODUCTION OFFICE

The Campus, 4 Crinan Street, London N1 9XW, UK
Tel: +44 (0)20 7833 4000 | Email: nrrheum@nature.com
www.nature.com/nrrheum

CHIEF EDITOR Sarah Onuora
SENIOR EDITORS Joanna Collison, PhD; Jessica McHugh, PhD
SENIOR ART EDITOR Susanne Harris
PRODUCTION EDITOR Fleur Stevens
PROOFREADER Emma Jobson
EDITORIAL ASSISTANT Jacob Crofton
SENIOR PRODUCTION CONTROLLER Brittany DeSalvo

CROSS-JOURNAL EDITORS Katharine Wrighton (Team Leader), Claire Ashworth, Caroline Barranco, Rebecca Kelsey, Isobel Leake and Grant Otto (Seniors), Joseph Willson (Associate)

PROOFREADING SUPERVISOR Carrie Hardy
EDITORIAL ADMINISTRATION MANAGER Andrea Monica
MANAGING PRODUCTION EDITOR Jenna Johnston
SENIOR PRODUCTION EDITOR Melanie Gardeur
HEAD OF OFFICE ADMINISTRATION Laura Lee
HEAD OF PRODUCTION Derna Brown
ART DIRECTOR Sam Whitham
MANAGING EDITOR Liesbet Lieben

www.nature.com/nrrheum

COMPETING INTERESTS POLICY Authors of articles in *Nature Reviews Rheumatology* are required to declare any competing interests. For details, please see www.nature.com/authors/policies/competing.html

ORCID We support the use of the persistent digital identifier ORCID to make content and researchers more discoverable and visible. For more information, go to <https://orcid.org/>

ENHANCED PDFS All email addresses and websites are live links in the online PDFs; bookmarks are also provided for easy navigation.

ADVANCE ONLINE PUBLICATION We operate an advance online publication (AOP) service for authors and readers to view the latest articles published online ahead of print.

E-ALERT SIGN-UP Get FREE monthly e-mail alerts to the content of this journal by registering online. Or sign up to receive the latest content as an RSS newsfeed by visiting www.nature.com/nrrheum

SUPPLEMENTARY INFORMATION Articles may include online-only supplementary text or display items, which may be referenced separately from the article.

2-YEAR IMPACT FACTOR 18.545

2-YEAR MEDIAN 13

For more information on journal metrics, please see www.nature.com/ngp/_company_info/journal_metrics.html

EDITORIAL DIRECTOR Mina Razzak
VP EDITORIAL, NATURE JOURNALS Ritu Dhand
MANAGING DIRECTOR, JOURNALS Alison Mitchell
CUSTOMER SERVICES www.nature.com/help
PERSONAL SUBSCRIPTIONS subscriptions@nature.com
REPRINTS www.nature.com/reprints
ADVERTISING & SPONSORSHIP www.nature.com/advertising
INSTITUTIONAL LICENCES www.springernature.com/licensing
PRESS OFFICE press@nature.com
MARKETING marketing@nature.com

MANAGEMENT OFFICES

SPRINGER NATURE LONDON The Campus, 4 Crinan Street, London, N1 9XW, UK. Tel: +44 (0)20 7833 4000

SPRINGER NATURE NEW YORK One New York Plaza, Suite 4500, New York, NY 10004-1562, USA. Tel: +1 212 726 9200

SPRINGER NATURE ASIA-PACIFIC Shiroyama Trust Tower 5F, 4-3-1 Toranomon, Minato-Ku, Tokyo 105-6005 Japan. Tel: +81 3 4533 8050

A list of other offices can be found at www.nature.com/ngp/_contact/offices.html

DISCLAIMER

The information and material contained in this publication is for educational, research and information purposes only, not to address any particular or individual requirements. While every care is taken to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal at time of publication, it is possible that such information and material may be incorrect or out of date (science and our understanding is constantly evolving) and hence should be considered as part of the wider scientific record and not be considered as a definitive standalone statement or as a substitute for appropriate professional judgment. You should independently check any information and material and use your own good judgment before doing or not doing anything on the basis of such information or material. To the fullest extent permitted by law, the journal publisher, employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the reliance on the content or the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and treatments described within any Springer Nature journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

痛风的全球流行病学：患病率、发病率、治疗方式和危险因素

Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors

Mats Dehlin¹, Lennart Jacobsson¹ 和 Edward Roddy^{2,3}✉

¹Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

²Primary Care Centre Versus Arthritis, School of Primary, Community and Social Care, Keele University, Keele, UK.

³Haywood Academic Rheumatology Centre, Haywood Hospital, Midlands Partnership NHS Foundation Trust, Stoke-on-Trent, UK.

✉email: e.rodny@keele.ac.uk

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>

摘要：痛风是最常见的炎性关节炎。当血清尿酸水平持续升高，使得机体组织内尿酸盐过饱和，引起关节内及关节周围单钠尿酸盐晶体的形成与沉积，就会导致痛风。由于研究人群和方法的不同，近些年关于痛风患病率和发病率的报告差异很大，患病率波动在 <1% 到 6.8%，发病率波动在 0.58–2.89/1,000 人年。痛风在男性、高龄人群和某些种族中更常见。尽管痛风的患病率和发病率不断上升，但在许多国家，痛风的管理仍不理想。降尿酸治疗是一种根本的、有效的治疗，然而通常只有三分之一到二分之一的痛风患者接受该治疗，仅有不到一半的患者能坚持治疗。痛风有许多危险因素，包括肥胖、饮食因素和合并症。已证实痛风患者有更高的心血管疾病和慢性肾脏疾病风险，亦有报道发现痛风与其他新型合并症之间的联系，包括勃起功能障碍、房颤、阻塞性睡眠呼吸暂停、骨质疏松和静脉血栓栓塞。有文献描述了痛风患者合并症的聚类分析的离散模式。肥胖及痛风相关合并症的患病率和发病率的升高，可能会大幅度增加痛风的疾病负担。

痛风是全球最常见的炎性关节炎。痛风的风险随着年龄的增长而增加，因此它在老年人中更常见。由于血清尿酸水平持续升高（高尿酸血症），导致单钠尿酸盐晶体在关节、肌腱和其他组织沉积，从而引起反复发作的强烈的急性炎症，称为痛风发作。尽管痛风是少数几种可治愈的风湿性疾病之一 [通过降尿酸治疗 (ULTs)]，但在世界许多地方，ULT 的应用不足，患者对治疗的依从性较差，痛风的管理仍有缺陷。痛风常伴有多种合并症，包括心血管疾病 (CVD)、慢性肾脏疾病 (CKD)、肥胖等。在这篇综述中，我们从患病率和发病率的变化趋势、治疗和合并症的角度，总结了目前对痛风流行病学的认识。本文重点关注自 2015 年一篇类似综述发表之后的数据 (参考文献^[1])。

痛风的患病率

痛风是全球最常见的炎性关节炎，了解痛风的流行趋势对促进卫生保健资源的合理规划非常重要，因为痛风可以通过容易获取且廉价的治疗方案治愈。由于多国的数据缺失，且不同地区和人群使用的痛风定义不同，导致患病率的估计值差别较大，很难准确估计全球痛风发生率 (图 1; 表 1)。痛风的诊断本应基于分类标准或在抽出的关节液中找到单钠尿酸盐结晶或痛风石，但大多数研究通过患者自我报告的诊断或识别诊断编码或医疗登记处记录的特定痛风药物的处方诊断痛风，这容易引起回忆偏倚或错分偏倚。

由于痛风发作间隔较长，患者自己处理的发作未得到记录，且大多数痛风患者在初级医疗机构就诊，而非统计患病率和 / 或发病率的二级或三级医疗机构，因此结果可能被低估。2015 年发表的一篇 meta 分析，分析了 1962–2012 年发表的 71 项痛风患病率的研究，发现全球总患病率为 0.6% (95% CI 0.4–0.7%)，但纳入评估的数据存在显著的统计学异质性^[2]。

各地理区域的痛风患病率

大洋洲。据报道，大洋洲的国家有着世界上最高的痛风患病率，特别是在一些特定的族群中，如台湾原住民和毛利人，其患病率已超过 10%。过去的十年里发表了四个来自澳大利亚的痛风研究（痛风的诊断基于医疗记录或自我报告），显示患病率为 1.5% (2008–2013 年间一个大型全科医学电子数据库中 >20 岁的成年人) 到 6.8% (2015 年全人口中自我报告的痛风诊断) (参考文献^[3–6]) (表 1)。

北美。据报道，美国的痛风患病率相当高，2007–2008 年有 3–4% 的成年人患病 (参考文献^[7])。与此相符的是，在 2015 年 ~2016 年全国健康和营养检查调查 (NHANES) 中，代表美国成年人口的分层、多阶段样本中，自我报告和卫生专业人员诊断的痛风患病率为 3.9% (参考文献^[8])。在一个完全覆盖加拿大不列颠哥伦比亚 450 万居民的卫生保健数据库的分析中，2012 年痛风的整体患病率 [定义为

要点

- 痛风是一种常见的慢性晶体沉积疾病，不同的研究人群中患病率从 <1% 到 6.8% 不等。
- 全球范围内痛风的患病率和发病率似乎都在上升。
- 对痛风的管理仍然很差，只有不到一半的患者接受根本的、有效的降尿酸治疗。
- 对降尿酸治疗的依从性通常较差，不坚持治疗的比率很高。
- 肥胖和合并症是痛风的重要危险因素，是其患病率和发病率上升的重要驱动因素。

有一个或多个痛风的国际疾病分类 (ICD) 编码] 为 3.8% (参考文献^[9])，与 2003 年估计的 3% 的成年人痛风患病率相比有大幅度增加 (参考文献^[10])。

欧洲。痛风在欧洲很常见，法国、德国、希腊、意大利、荷兰、西班牙和英国的研究发现 2003~2014 年期间痛风患病率波动在 1% 至 4% 之间 (参考文献^[11])，这在其他欧洲国家的后续研究中得到了证实^[11]。对斯堪的纳维亚人群的研究 (主要基于医疗记录和 / 或诊断编码) 发现痛风患病率在 0.02% 至 1.8%，但这些研究在数据收集时间、数据来源和研究对象的年龄方面存在相当大的异质性^[12-16]。

亚洲。痛风的患病率在亚洲国家之间差异显著，来自中国和韩国的新近数据表明患病率正在上升。2017 年，一项对 2000~2016 年间发表的 30 项研究的荟萃分析发现，中国成年人中痛风的总患病率为 1.1%，患病率从 2000 年~2005 年的 1.0% 略微上升至 2010 年~2016 年的 1.3% (参考文献^[18])。在韩国，一项研究分析了来自国家健康赔付数据库的专科医疗数据，发现总人口中痛风患病率从 2007 年的 0.35% 上升到 2015 年的 0.76%，并预计到 2025 年将进一步上升到 1.66% (参考文献^[19])。相比之下，2009 年在阿拉伯联合酋长国进行的一项研究，随机抽取了 3,985 例基层医疗中的成年患者，发现痛风患病率为 0.1%^[20]。

其它地区。与非洲的痛风患病率有关的数据很少，曾有报道称痛风在中美洲和南美洲国家的发病率很低。在以社区为导向的风湿病控制项目 (COPCORD) 的研究中，2015~2016 年间，在尼日利亚一个半城市社区 2,454 名 ≥15 岁的人中，痛风的估计患病率为 0.1% (参考文献^[21])，2014 年在厄瓜多尔则为 0.4% (参考文献^[22])。

总之，痛风的患病率在全球范围内差异很大，在海洋国家患病率最高，尤其是土著和南太平洋岛屿人群，而在发展中国家患病率最低。除了先前已报道的欧洲和美国痛风患病率在升高，也有证据表明澳大利亚 (自我报告的痛风诊断)、加拿大、中国和韩国患病率也在升高。

人口统计学因素对痛风患病率的影响

痛风的患病率受人口统计学因素的影响，如种族、年龄和性别。与种族相关的饮食差异、合并症类型和遗传可以增加痛风易感性。在美国 NHANES 研究中，2015~2016 年非西班牙裔黑人的痛风患病率为 4.8%，而非西班牙裔白人为 4.0%，西班牙裔人口为 2.0%^[8]。在一项瑞典的研究中，出生在伊拉克 [校正危险比 (aHR) 为 1.82, 95% CI 1.54-2.16] 或俄罗斯 (aHR 1.69, 95% CI 1.26-2.27) 的男性比出生在瑞典的男性发生痛风事件的风险更高。在女性中，出生在非洲 (RR 2.23, 95% CI 1.50-3.31)、匈牙利 (RR 1.98, 95% CI 1.45-2.71) 或伊拉克 (RR 1.76, 95% CI 1.13-2.74) 的相对危险度 (RR) 最高^[23]。令人惊讶的是，出生在希腊和西班牙 (两个痛风患病率很高的国家) 的男性患痛风的风险比出生在瑞典的男性要低^[24,25]。

痛风的患病率随着年龄的增长而增加 (图 2)，这种情况在男性的整个生命周期中可见，女性则主要是在绝经后，原因可能是雌激素的促尿酸排泄作用。因此，研究人群的人口统计学特征会影响痛风的患病率。此外，世界各地预期寿命的增加也导致痛风发病率在世界范围内的增长。在加拿大，2012 年 70~79 岁的男性和女性痛风患病率为 11.8%，而 50~59 岁的患病率为 5.1%，<30 岁的患病率 <1%^[9]。在澳大利亚，2013 年男性痛风的患病率为 0.2% (25~29 岁) 到 11.05% (≥85 岁)^[3]，而女性在绝经前的患病率非常低，≥85 岁时患病率上升到 4.64%。2015 年韩国男性痛风患病率为 1.36%，女性为 0.16%^[19]。此外，男性患痛风的年龄也比女性更早，丹麦一项对 1995~2015 年间成年痛风病例的研究发现，男性的平均发病年龄为 65.3 岁，女性为 71.4 岁^[16]。

痛风的发病率

相比于患病率，关于痛风的发病率的研究很少 (表 2)。据报道，2012 年前的几十年中，美国和英国的痛风发病率在增加 (参考文献^[1])，而 2005~2010 年台湾的痛风发病率在下降 (参考文献^[1])。2015 年及之后的研究显示近几十年来美国、加拿大、丹麦、瑞典和韩国痛风的发病率大幅增加 (图 3)，并证实男性的发病率比女性高，而且在生命的最后几十年里发病率越来越高。最近北美和斯堪的纳维亚的研究发现，痛风发病率在过去的二、三十年中增加了 1.5~2 倍^[9,13,16,26-28]，而韩国的痛风发病率在 2009 年至 2015 年间增加了 25% (参考文献^[19])。因此，近几十年许多国家

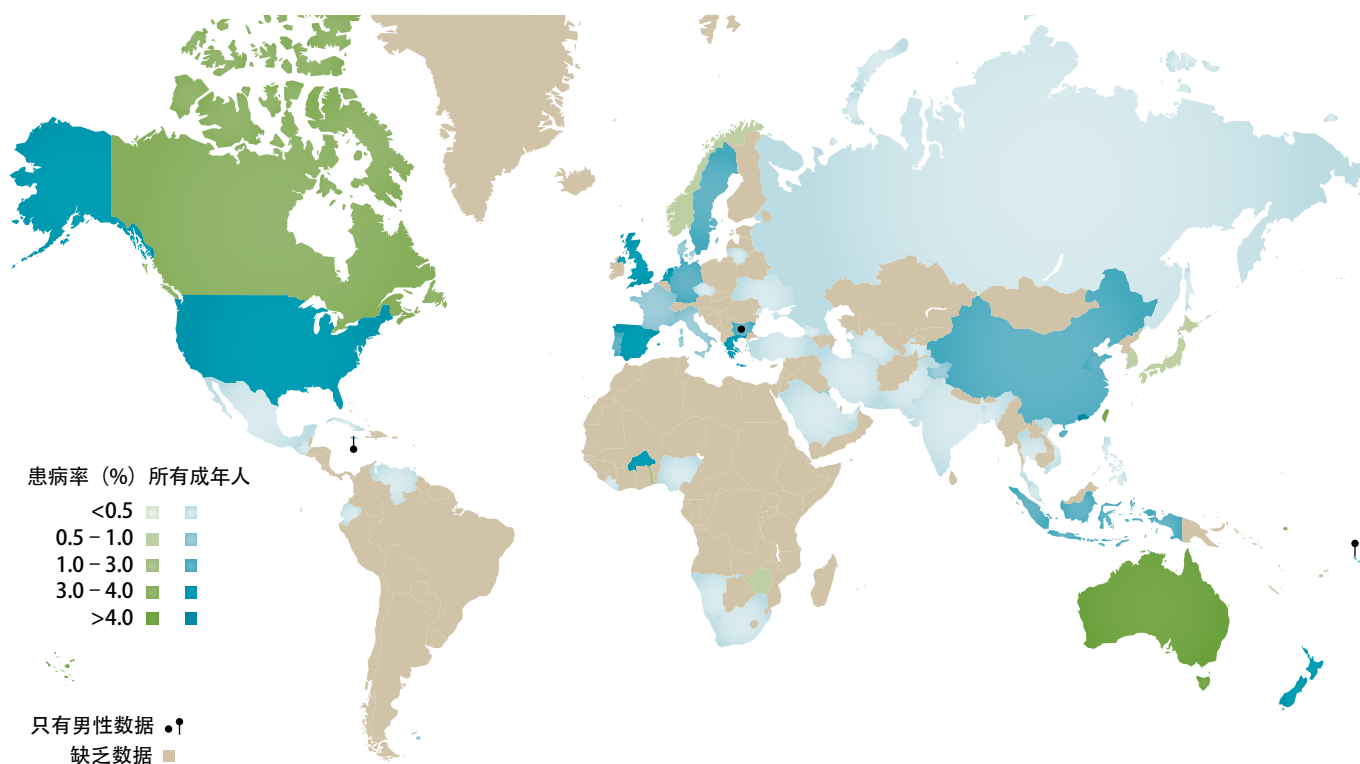


图 1 全球痛风的估计患病率。 如图所示，该图显示了世界不同地区的患病率。发达国家的患病率最高，而一些发展中的地区，特别是非洲和南美洲，缺乏相关数据。

的痛风发病率明显在增加，而且这些国家的人口老龄化可能会进一步放大发病率的增长。此外，由于许多研究使用的是登记处的数据，随着时间推移，报销体制的变化可能会影响诊断的频率。

降尿酸治疗

ULT 包括各种降低尿酸水平的治疗策略，代表药物有减少嘌呤分解 [即黄嘌呤氧化酶抑制剂 (XOIs)] 和增加尿酸排泄 (即促尿酸排泄类药物)。别嘌呤醇是目前使用的最古老的 XOI；它最早记载于 1956 年，1964 年被证实具有降低尿酸的作用。非布司他于 2008 年进入市场，是一种强效 XOI，比别嘌呤醇更具靶向性，给药方案更简单，但价格更高，且存在心血管系统安全性问题^[29]。市场上的增加尿酸排泄的药物，主要增加尿液中尿酸的排泄，包括丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆，以及最近批准的雷西纳得^[30,31]。所有的促尿酸排泄药物的缺点包括给药方案多样、不适合用于严重慢性肾脏病患者、增加肾结石的风险，但它们可以与 XOIs 联用治疗单药难治的高尿酸血症^[29]。

ULT 处方

连续的调查显示，痛风的治疗普遍不理想，只有不到

一半的患者曾经接受过 ULT^[32]，这一情况似乎还在继续。例如，澳大利亚痛风患者接受 ULT 的比例从 2008~2013 年的 57% 下降到 2015 年的 36% (参考文献^[3,6])，而 2012 年的瑞典西部仅有 42% 的痛风患者接受 ULT (参考文献^[13])。加拿大不列颠哥伦比亚省 2000 年至 2012 年期间接受 ULT 的患者比例 (22%) 和美国 2007 年至 2014 年期间接受 ULT 的患者比例 (33%，根据 NHANES 数据)^[8,9] 没有发生变化。来自国家健康声明数据库的数据表明，韩国痛风患者接受 ULT 的比例更高，但在 2007 年 (86.1%) 至 2015 年 (81.6%) 似乎有轻微且稳定的下降^[33]。在英国的一项研究中，尽管 44% 的痛风患者在诊断时符合 ULT 的标准，但只有 17% 的患者接受了治疗，这种情况在诊断 1 年后 (分别为 61% 和 30%) 和诊断 5 年后 (分别为 87% 和 41%) 有所改善^[34]。同样，在瑞典，30% 痛风发作的患者在诊断 1 年后接受了 ULT^[35]。

总的来说，别嘌呤醇是迄今为止最常用的处方药物，非布司他和促尿酸排泄类药物则作为不耐受别嘌呤醇的患者的替代选择。在一项对 2013~2014 年 NHANES 数据的研究中^[8]，患者自我报告的 ULTs 处方药物中别嘌呤醇占 95%。在韩国，2011 年 96% 的 ULT 处方药物为别嘌呤醇，2015 年下降到 82%，而非布司他的比例从 2012 年的 6%

上升到 2015 年的 14%，苯溴马隆的处方比例稳定保持在 3~4%^[33]。

患者对 ULT 的依从性

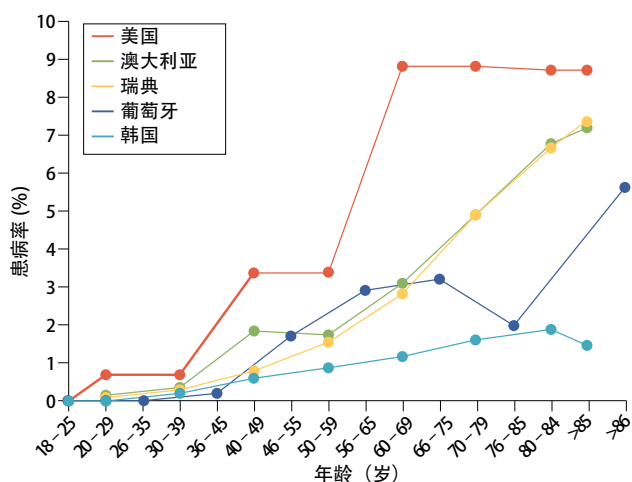
药物治疗的依从性是对患者遵照医嘱服药程度的衡量，包括以百分比的形式评估患者的实际药物摄入量（药物摄入量除以规定剂量），和评估不持续性，即间断治疗（例如，中断至少 30 或 60 天）或完全停止服药^[36]。在一项对截至 2016 年 8 月发表的 24 项研究的系统回顾中（参考文献^[36]），合并的总依从性（定义为接受 >80% 规定的 ULT 剂量）为 46%（95% CI 41-51%），在对美国（45%、95% CI

40-51%）和其他国家（48%，95% CI 37-59%）的研究中也得到了类似的结果（表 3）。在一些并非基于处方或赔付数据的研究中发现依从性水平稍高，可能是由于方法学和选择患者的标准不同，或者是因为基于自我报告数据的研究可能存在回顾偏倚。重要的是，依从性并没有随着时间的推移而改变。自 2016 年以来发表的研究表明，在英国（39%）^[37]，爱尔兰（46%）^[38] 和新加坡（44%）^[39] 依从性呈持续低水平，在中国甚至更低（22%）^[40]（表 3）。在唯一一项考察长期依从性趋势的研究中，研究人员发现依从性在逐渐改善，2010-2014 年英国的依从率比 1987~1999 年高出 25%（参考文献^[37]）。

表 1 全球痛风的患病率

位置	设定	痛风的诊断或定义	数据收集时间	年龄（岁）	患病率	参考文献
澳大利亚	5 年的全科医生即时医疗电子病历	接受别嘌醇或秋水仙碱治疗；诊断痛风或有痛风石；医疗记录中的痛风	2008~2013	>20	1.54%（年龄标准化患病率为 1.27%）	3
澳大利亚	超过 550 例“活跃”患者（每两年就诊 3 次或以上）的医疗记录	医疗记录中诊断痛风	2013~2016	≥ 18	1.6%	4
澳大利亚	从电子白页中随机抽取的 4056 名 18 岁的成年人的纵向研究	自我报告的痛风或使用特定的痛风药物	2008~2010	>25	5.2%（男性 8.5%；女性 2.1%）	5
澳大利亚	对有代表性的人群样本进行面对面访谈	自我报告的经医学诊断的痛风	2015	全年龄	6.8%（男性 11.3%；女性 2.4%）	6
加拿大	不列颠哥伦比亚全省的医疗记录数据库	医生诊断的痛风	2000~2012	全年龄	3.8%	9
中国	汕头地区两个随机抽取的人群样本 (COPCORD)	1977 年 ACR 标准	2012	≥ 16	1.08%	17
中国	Meta 分析	1977 年 ACR 标准	2000~2016	全年龄	1.1%（男性 1.7%，女性 0.5%）	18
丹麦	全国专科医疗登记处	医生诊断的痛风	1995~2015	≥ 18	0.68%	16
厄瓜多尔	COPCORD	1977 年 ACR 标准	2014	≥ 18	0.4%	22
尼日利亚	COPCORD；Katon Rikkos 的所有居民 (n=2,454)	1977 年 ACR 标准	2015~2016	≥ 15	0.1%	21
挪威	对一万人进行问卷调查；国家管理的初级医疗报销；或专科医疗	自述或医生诊断的痛风	2012	全年龄	1.3%（男性 2.6%，女性 0.1%）	11
韩国	国家健康赔付数据库的专科医疗数据	医生诊断的痛风	2007~2015	全年龄	0.76%	19
瑞典	斯德哥尔摩的全面覆盖所有居民的卫生保健数据库	医生诊断的痛风	2013~2014	全年龄	0.55%（男性 0.8%，女性 0.3%）	14
瑞典	斯卡恩的全面覆盖所有居民的卫生保健数据库	医生诊断的痛风	1998~2013	≥ 18	1.69%（男性 2.44%，女性 0.96%）	12
瑞典	瑞典西部卫生保健区的全面覆盖所有居民的卫生保健数据库	医生诊断的痛风	2000~2012	≥ 20	1.8%（男性 2.5%，女性 1.1%）	13
阿拉伯联合酋长国	就诊于 13 家初级卫生保健诊所之一的人；问卷调查并由风湿科医生对阳性回答的人进行随访和查体	1977 年 ACR 标准	2009	18-85	0.1%（男性 0.3%，女性 0.0%）	20
美国	第三次全国健康和营养检查调查 (NHANESIII)	自我报告的痛风	2015~2016	成年人	3.9%（男性 5.2%，女性 2.7%）	8

ACR，美国风湿病学会； COPCORD，以社区为导向的风湿病控制方案。



患病率 (%) 及对应的年龄段 (岁)	
位置	20-29 30-39 40-49 50-59 60-69 70-79 80-84 >85
美国	0.7 0.7 3.4 3.4 8.8 8.8 8.7 8.7
澳大利亚	0.08 0.33 1.84 1.68 3.03 4.9 6.72 7.19
瑞典	0.06 0.27 0.8 1.54 2.83 4.89 6.61 7.38
韩国	0.03 0.2 0.59 0.85 1.15 1.59 1.9 1.49

患病率 (%) 及对应的年龄段 (岁)	
位置	18-25 26-35 36-45 46-55 56-65 66-75 76-85 >86
葡萄牙	0 0 0.2 1.7 2.9 3.2 2 5.6

图2 五个国家/地区不同年龄组的痛风患病率。该图表显示了澳大利亚^[3]、美国^[8]、葡萄牙^[11]、瑞典^[13]和韩国^[19]各年龄组的估计患病率。

一项系统回顾显示，尽管纳入研究的观察时间相当短(4~12个月)，但截止至2016年，总ULT不持续率在54%至87%之间^[36]。结果的不同主要是因为不同研究之间允许的用药间歇长度和观察时期的不同。瑞典一项随访了2年的研究发现了同样高的不持续率(75%)^[35]。在上述1987~2014年的英国研究中，开始ULT治疗1年后的不持续率为57.8%(95%CI 57.3-58.2%)，治疗5年后增加到80.8%(95%CI 80.4-81.2%)。但不持续的情况正有所好转，2010~2014年期间开始接受ULT治疗的患者比1987~1999年期间的患者的持续率高7%(参考文献^[37])。一篇系统综述^[36]和随后对欧洲^[35、38]、亚洲^[40]、美国^[8]的研究一致表明，高龄、男性和有更多的合并症(如慢性肾病、高血压、肥胖和糖尿病)的患者对ULT治疗的依从性和持续性更好。

许多研究评估ULT依从性的近期趋势的能力有限，因为收集的是相当短的时间内的数据(通常是过去的3到10年)。考虑到这一点，ULT的使用和依从性似乎有一个较小的向更广泛和更好的方向发展的趋势，尽管ULT的依从性和持续性都不尽如人意。

改善ULT的应用情况和依从性

为提高依从性，应用ULT需要新的且更好的方法。从患者的角度来看，ULT治疗的阻碍包括缺乏有关痛风慢性期和治疗有效性的知识、认为疾病是自己造成的^[39,41]。在英国，阻碍ULT治疗的主要原因，是健康专业人员缺乏痛风相关知识和管理指南^[41]。这些因素中有些是可以改变的，随机试验证实，提供给参与者的信息和预设的治疗目标是成功干预的一部分^[42、43]。在未来的试验中，希望能有不同的医疗服务人员去评估那些需要向患者提供有关疾病的信息并设定治疗目标的治疗策略，因为不同的治疗策略在一定程度上适合在不同的卫生保健系统和国家实施。

痛风危险因素和合并症

近些年在认识痛风的危险因素方面取得了相当大的进展，特别是在肥胖、生活方式因素、合并症和基因的重要性方面。大多数因素通过诱发高尿酸血症而增加痛风风险。最近的研究证实了高尿酸血症作为痛风的危险因素的重要性。在马尔默的预防性研究中，超过25年的随访显示，高尿酸血症人群[血清尿酸>405μmol/(6.75mg/dl)]中男性患痛风的绝对风险为13.3%，女性为17.7%，而在血清尿酸盐<360μmol/l(6mg/dl)的人群中则分别为2.7%和1.9%^[28]。在一个对四个队列研究(包括18,889例基线期无痛风的受试者)的荟萃分析中，痛风的15年累积发病率在血清尿酸<6mg/dl的人群中为1.1%(95%CI 0.9-1.4%)，在血清尿酸盐≥10mg/dl的人群中为49%(95%CI 31-67%)。与基线血清尿酸<6mg/dl的人群相比，基线血清尿酸在6.0-6.9mg/dl的人群患痛风的校正后风险比是2.7(95%CI 2.0-3.6)，在基线血清尿酸盐≥10mg/dl的人群中则增至64(95%CI 43-96)^[44]，并以浓度依赖的方式增加。虽然高尿酸血症大大增加了发生痛风的风险，但即使经过长时间的随访，大多数高尿酸血症不会发展为痛风。因此，如果没有典型的临床特征或关节穿刺吸引的证据，单靠高尿酸血症不足以诊断痛风。

肥胖与饮食因素

肥胖是痛风的一个重要危险因素，并被认为是痛风患病率和发病率上升的主要原因。在2018年的荟萃分析中，肥胖(BMI≥30kg/m²)与BMI<30kg/m²的人相比，痛风的风险增加2倍[校正RR(aRR)为2.24, 95%CI 1.76-2.86](参考文献^[45])。在一项孟德尔随机化研究中，较高的BMI与

痛风有因果关系，且独立于其他危险因素，而腰臀比则无此关系^[46]。通过减肥手术减轻体重对痛风发病率的影响很有意思。在非随机的瑞典肥胖受试者干预研究中，长达26年的随访显示减肥手术后痛风的发生率降低了40% (aHR 0.60, 95% CI 0.48-0.75)。

尽管饮食因素在痛风发病机制中的作用已经被怀疑了几个世纪，支持这一观点的流行病学证据在过去15年才刚出现。食用红肉、海鲜和贝类、果糖、含糖软饮和酒精饮料(尤其是啤酒)会增加患痛风的风险，而低脂乳制品、维生素C和咖啡则有保护作用^[1]。新加坡华人健康的前瞻性研究证实，摄入总蛋白量(aHR 1.27, 95% CI 1.12-1.44)、家禽(aHR 1.27, 95% CI 1.11-1.45)、鱼类和贝类(aHR 1.16, 95% CI 1.02-1.32)略增加痛风风险，但可能与摄入红肉无关(aHR 1.08, 95% CI 0.94-1.24)^[48]。前瞻性队列研究的荟萃分析发现，摄入果糖和含糖软饮可使痛风发病风险增加(最高摄入量与最低摄入量相比，aRR分别为1.62(95% CI 1.28-2.03)和2.08(95% CI 1.40-3.08)^[49,50]。这些研究调查了食物类型和痛风风险之间的关系，而最近的研究也验证了综合饮食模式对痛风风险的影响。DASH饮食包括水果、蔬菜、低脂肪奶制品，并减少饱和脂肪和总脂肪的摄取。

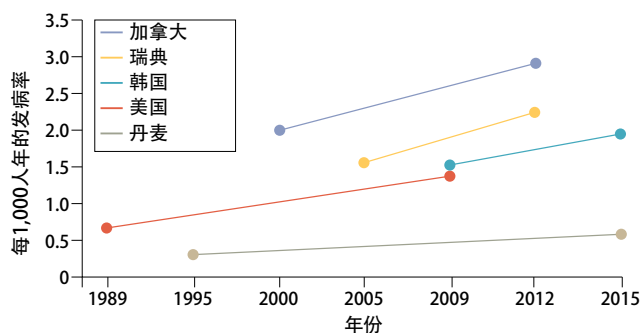
在26年的健康专业人员随访研究中，遵循DASH饮食的男性发生痛风的风险较低(得分最高的五分之一与最低的五分之一相比; RR 0.68, 95% CI 0.57-0.80)^[51]。此外，在两个来自台湾慈济的前瞻性队列中，素食者痛风的风险较低[aHR 0.40(95% CI 0.17-0.97)和0.61(95% CI 0.41-0.88)]^[52]。

饮食和遗传因素对高尿酸血症和痛风的病因的相对贡献是最近争论的主题。一项对美国的五个队列研究总共16760个欧洲血统的人进行的荟萃分析显示，饮食模式可解释0.3%的血清尿酸水平的方差，而常见的全基因组单核苷酸变异可解释23.9%的方差^[53]，表明饮食对患高尿酸血症风险的影响不如遗传学。然而，一些研究人员质疑用方差解释率来衡量影响的大小是否合适，并将超重或肥胖、不遵从DASH饮食、饮酒的人群归因危险度(分别为44%、9%和8%)与其对应的相当小的血清尿酸水平的方差解释率(分别为8.9%、0.1%和0.5%)进行了对比^[54,55]。因此，饮食和遗传因素对高尿酸血症和痛风的风险的相对贡献以及特定的饮食干预和减肥的临床有效性的比较值得进一步研究，虽然看起来超重或肥胖可能比特定的饮食模式影响更大。

表 2 全球痛风的发病率

位置	设定	痛风的诊断或定义	数据收集时间	年龄(岁)	发病率	参考文献
加拿大	超过95%的安大略居民的医疗记录	两名医生的诊断或一名医生的诊断加特定痛风药物的使用	2008~2014	≥ 66	1,699例/10万人; 6年的痛风发病率	27
加拿大	不列颠哥伦比亚全省的医疗记录数据库	医生诊断的痛风	2012	全年龄	2.9例/1,000人年	9
丹麦	全国专科医疗登记处	医生诊断的痛风	2015	≥ 18	57.5例/10万人年	16
韩国	国家健康赔付数据库的专科医疗数据	医生诊断的痛风	2015	全年龄	1.94例/1,000人年	19
瑞典	斯卡恩的全面覆盖所有居民的卫生保健数据库	医生诊断的痛风	2013	≥ 18	23.8例/10,000人年	12
瑞典	瑞典西部卫生保健区的全面覆盖所有居民的卫生保健数据库	医生诊断的痛风	2012	≥ 18	190例/10万人年	13
瑞典	在斯卡恩马尔默随访了28年的33,000名成年人的队列	医生诊断的痛风	1974~1992	成年人	3.8%(男性4.5%; 女性2.4%)	28
美国	明尼苏达州罗切斯特市奥姆斯特德县	1997年ACR标准; 罗马标准; 纽约标准	1989~1992和2009~2010	≥ 18	1989~1990: 66.6例/10万人; 2009~2010: 136.7例/10万人	26

ACR, 美国风湿病学会。



位置	1989	1995	2000	2005	2009	2012	2015
加拿大			2			2.9	
瑞典				1.55		2.24	
韩国					1.52		1.94
美国	0.67				1.37		
丹麦		0.32					0.58

图3 五个国家/地区痛风发病率趋势。该图表显示了2000~2012年间加拿大不列颠哥伦比亚(参考文献^[9])、2005~2012年间瑞典西部(参考文献^[13])、1995~2015年间丹麦(参考文献^[16])、2009~2015年间韩国(参考文献^[19])和1989~2009年间美国明尼苏达州奥姆斯特德县(参考文献^[26])痛风的估计发病率(每1,000人年)。

合并症

痛风、高尿酸血症和合并症之间的关系很复杂,一些疾病可诱发高尿酸血症和/或痛风,而另一些疾病则是痛风的结果^[1]。最近的研究证实了痛风早期可观察到传统心血管危险因素(如高血压和高脂血症)、CVD和CKD。英国临床实践研究数据链(CPRD)的一项大型研究调查了发生合并症与首次诊断痛风的前后时间关系^[56]。这项研究证实了高血压、高脂血症和肾脏疾病是痛风的危险因素,以及痛风与随后发生的心血管疾病和肾脏疾病有关联。一项队列研究的荟萃分析证实,高血压和利尿治疗易导致痛风^[45]。来自英国、美国和加拿大的队列研究也证实了痛风和慢性肾病之间的双向联系——慢性肾病易诱发痛风,痛风又反过来增加慢性肾病进展的风险^[57-60]。在瑞典西部地区卫生保健登记中,女性比男性更容易在首次诊断痛风时出现合并症^[61]。

新型痛风相关合并症

近年来报道了一些新的痛风相关合并症。除了早已确定的痛风和心血管疾病之间的联系,亦有证据表明痛风增加了其他血管疾病的风险。通过分析CPRD数据发现,英国的痛风患者在诊断痛风的前后十年里,被诊断出患有周围血管疾病的风险增加>50%,且女性的风险(aHR 1.89, 95% CI 1.50-2.38)比男性(aHR 1.18, 95% CI 1.01-1.38)更大^[56,62]。台湾和英国的队列研究表明痛风与勃起功能障碍

的风险增加有关(台湾21%,英国31%)^[63-65]。英国的发病率更高可能是由于台湾对勃起功能障碍的认识不足,因为台湾的全民健康保险计划并不包括勃起功能障碍。在台湾,有合并症的痛风患者比没有合并症的痛风患者发生勃起功能障碍的风险更大,而英国的研究对糖尿病和慢性肾病进行分层分析,发现这些分组中痛风患者勃起功能障碍的风险并没有增加。因此,这两项研究都表明比起痛风,合并症对勃起功能障碍的风险有更大的影响。

美国、台湾和英国的队列研究发现痛风与房颤发生的风险增加有关,原因可能是高尿酸血症和慢性炎症^[66-69]。在一项分析美国医疗保健赔付数据的研究中,痛风患者和老年人群发生房颤的风险更高[40岁人群的aHR为1.21(95% CI 1.11-1.33),65岁人群的aHR为1.92(95% CI 1.88-1.96)]^[66,69]。一项分析台湾国民健康保险研究数据库(NHIRD)的研究也在痛风患者中发现了相似的房颤风险(aHR 1.38, 95% CI 1.27-1.48)^[67]。然而,对CPRD的数据分析显示,在英国,校正混杂的生活方式、合并症和药物因素后,痛风患者发生房颤的风险更低(aHR 1.09, 95% CI 1.03-1.16)^[68]。

痛风和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)之间的联系也已被证实。缺氧能促进核苷酸的转换,增加嘌呤的生成,生成的嘌呤被代谢为尿酸,从而导致高尿酸血症^[70,71]。两项使用英国初级保健数据的队列研究发现,OSA是痛风的独立风险因素。校正合并症、BMI和饮酒量因素后^[72,73],在健康促进网络(THIN)中,患OSA的人比无OSA的人1年随访期内发生痛风的风险高50%^[72],在英国的CPRD中10年随访期内发生痛风的风险增高42%^[73]。在确诊OSA后1~2年,痛风的风险最高,且BMI正常的人比超重或肥胖的人风险更大,这表明OSA增加痛风的风险与BMI无关。与此相反,一项队列研究分析了美国医疗保险赔付数据中≥65岁成年人,以调查痛风和随后发生的OSA之间的相互关系,并检验与痛风有关的合并症、慢性炎症和氧化应激可导致OSA的假设^[74]。校正人口统计学、合并症和药物因素,但未校正肥胖因素后,痛风患者发生OSA的风险是无痛风人群的两倍(aHR 2.07, 95% CI 2.00-2.15)。

一些研究调查了痛风与骨质疏松症和骨折之间的联系,发现了不同的结果。中国的一项人口横断面研究发现,女性痛风患者发生低创伤性骨折的风险增加(OR 2.00, 95% CI 1.12-3.56),而男性则无此现象(OR 1.30, 95% CI 0.58-2.88)^[75]。在台湾纵向健康保险数据库(LHID)中,痛

风与骨折的风险增加有关 (aHR 1.17, 95% CI 1.14-1.21)^[76], 在美国护理健康研究中, 痛风与女性手腕骨折 (aRR 1.12, 95% CI 0.92-1.36) 和髌部骨折 (aRR 1.38, 95% CI 1.14-1.68) 的风险增加有关^[77]。这些研究对生活方式、合并症和药物进行了综合校正, 但没有对糖皮质激素的使用进行校正。在台湾 LHID 的一项单独队列研究数据中, 校正糖皮质激素的使用后, 痛风与骨质疏松风险轻度增加相关^[78]。与此相反, 校正糖皮质激素的使用后, 在美国, 没有发现痛风与非椎骨骨折 (aHR 0.98, 95% 可信区间 0.85-1.12)、髌部骨折 (aHR 0.83, 95% 可信区间 0.65-1.02) 之间的关系, 在英国, 没有发现痛风与脆性骨折 (aHR 0.97, 95% 可信区间 0.92-1.02) 之间的相关性^[79,80]。痛风与骨质疏松症、不同部位骨折和易感因素 (如使用糖皮质激素) 之间的详细联系需要进一步研究。

包括两项使用台湾 LHID 数据的研究在内的一些队列研究显示, 痛风患者发生静脉血栓栓塞 (VTE) 的风险增加, 其中一项研究显示, 在校正了年龄、性别和合并症后, 痛风患者的深静脉血栓形成 (aHR 1.66, 95% CI 1.37-2.01) 和肺栓塞 (aHR 1.53, 95% CI 1.01-2.29) 的风险均高于匹配了

年龄和性别的无痛风患者^[81]。类似地, 另一项研究发现, 需要 ULT 治疗的痛风患者发生 DVT 的风险高于非痛风患者 (匹配了痛风可能性倾向评分)^[82]。在加拿大不列颠哥伦比亚省人口卫生保健数据库中, 校正合并症、药物和医疗保健情况后, 与无痛风的人群相比, 有过痛风事件的患者发生 VTE (aHR 1.22, 95%CI 1.13-1.32)、DVT (aHR 1.28, 95% CI 1.17-1.41) 和肺栓塞 (aHR 1.16, 95% CI 1.05-1.29) 的风险增加^[83]。此外, 在英国 CPRD 中, 痛风事件与 VTE 事件相关 (aHR 1.25, 95% CI 1.15-1.35, 校正了社会人口因素、合并症、药物和生活方式因素)^[84]。在美国社区动脉粥样硬化风险研究中, 高尿酸血症与 VTE 风险增加相关 (血清尿酸值 ≥95 百分位的人群与 ≤25 百分位的相比; aHR 1.90, 95%CI 1.30-2.78)^[85]。然而, 虽然校正年龄、性别和种族后, 痛风 (自我报告) 与 VTE 风险增加有关 (aHR 1.49, 95% CI 1.07-2.08), 但在完全校正多个因素后, 这种风险减弱 (aHR 1.32, 95% CI 0.94-1.84)。

多重合并症

大多数研究调查的是痛风和单一合并症之间的流行病

表 3 痛风患者的 ULT 依从性

研究	数据收集时间	位置	依从性评估方法 ^a	ULT 依从性 (%)	注释
Scheepers 等人的研究 (2018) ^[36]	1997~2015	全世界	MPR 和 / 或 PDC	46.0 (95% CI 40.8 - 51.2)	发表于 2004 年至 2016 年 8 月的研究
		美国	MPR 和 / 或 PDC	45.2 (95% CI 39.8 - 50.6)	八项研究
		其他国家	MPR 和 / 或 PDC	47.5 (95% CI 36.5 - 58.6)	五项研究
		不同地区的	MPR	44.1 (95% CI 37.6 - 50.7)	六项基于 MPR 的研究
			PDC	33.5 (95% CI 24.4 - 43.2)	四项基于 PDC 的研究
McGowan 等人的研究 (2018) ^[38]	2008~2012	爱尔兰	MPR	治疗开始 6 个月 :45.8(95% CI 45.2-46.3); 开始 12 个月 :22.6(95% CI 22.2-23.0)	34,634 例拟定了抗痛风治疗的患者
Sheng 等人的研究 (2017) ^[40]	2014	新加坡	自我报告 ^b	21.9 (95% CI 17.5 - 26.3)	大学诊所的 341 例男性门诊痛风患者
Chua 等人的研究 (2018) ^[39]	2014~2015	中国	MMAS8c	44.4 (95% CI 35.0 - 53.8)	三级医院风湿科的 108 例痛风患者
Scheepers 等人的研究 (2018) ^[36]	1987~2014	英国	MPR	47.6 (95% CI 47.2 - 48.1)	英国 48,280 例开始使用别嘌醇的痛风患者; 开始使用别嘌醇的年份 (参考期 1987~1999) 与对应的不依从的危险比 (PDC <0.80): 2000~2005 年为 0.91 (95% CI 0.84 0.98), 2006~2009 年为 0.86 (95% CI 0.80 0.94), 2010~2014 年为 0.75 (95% CI 0.69 0.82)
			PDC	38.4 (95% CI 38.0 - 38.8)	

^a 药物占有率 (MPR) 是某一特定时期的药物供应天数除以观察天数的总和, 定义 MPR ≥ 0.8 为依从性好。天数占比 (PDC) 比 MPR 更保守, 因为删去了两次取药之间可能的重叠部分。定义 PDC ≥ 0.8 为依从性好。^b 自我报告依从性 > 80%。^c 8 项 Morisky 药物依从性量表 (MMAS-8) 的依从性评分范围为 0-8, 8 表示高依从性。

学联系，但是多个合并症经常共存。然而，对这些多重合并症之间的关系我们知之甚少。代谢综合征是一系列相互关联的疾病，包括肥胖、血脂异常、高血压和胰岛素抵抗，并与动脉粥样硬化的风险增加有关。痛风患者中代谢综合征的患病率在韩国大学医院^[86]和美国 NHANES III (参考文献^[87])的研究中分别为 51% 和 63%，NHANES III 中痛风患者患代谢综合征的几率是匹配了年龄和性别的对照组的三倍。在台湾 NHIRD 中，痛风患者比无痛风人群更有可能患两个或两个以上的合并症，合并症越多危险程度越高 [患两个、三个、四个合并症的 OR 值分别为 3.58 (95% CI 2.94-4.36)、7.03 (95% CI 5.20-9.51) 和 10.08 (95% CI 4.85-20.93)]^[88]。法国和英国的横断面研究中描述了痛风患者合并症的聚类分析的离散模式^[89,90]。法国研究发现五个合并症簇，而英国研究只发现四个，但都包括一个并发症很少的孤立痛风簇和一个病情更严重且肾脏疾病多见的痛风簇 (图 4)。在英国的研究中，孤立痛风簇中痛风的发病年龄最小，这表明在该簇中遗传因素可能很重要^[90]。一项对台湾 LHID 数据的研究，分析了痛风的潜在转变，对各合并症组间的纵向关系有深入了解^[91]。该研究确定了男性痛风患者的三种潜在的疾病分型：高血压伴高合并症患病率 (1 型)，高胆固醇血症伴中等合并症患病率 (2 型)，和低合并症患病率 (3 型)。随着时间的推移，大多数患者的分型并没有改变，但有一小部分患者从 2 型和 3 型变成 1 型。

近几十年来痛风患病率和发病率的上升可能与合并症和肥胖发生率的上升趋势有关。全球疾病负担 (GBD) 研究发现，糖尿病、缺血性心脏病 (IHD) 和饮酒障碍是 2016 年全球伤残损失健康生命年 (YLD) 的 30 个主要原因之一 (参考文献^[92])。在 2006~2016 年，常见的痛风相关合并症中，缺血性心脏病、糖尿病和慢性肾病的 YLD 明显增加，糖尿病和 IHD 的全年龄 YLD 率和年龄标准化 YLD 率的变化差异 $\geq 10\%$ ，突出了它们在老龄化人口背景下对老年人 YLD 的重要贡献。早期对 GBD 研究数据的分析发现，1980 年至 2013 年，全球男性超重或肥胖发生率 (BMI ≥ 25 kg/m²) 从 29% 上升至 37%，女性则从 30% 上升至 38%^[93]。美国的一项小型研究发现 2009~2010 年的痛风发病率高于 1989~1992 年，并发现在 2009~2010 年队列中，肥胖、糖尿病、肾脏疾病和高脂血症在痛风患者中更常见^[26]。

在过去的 15~20 年里，英国、美国和瑞典因痛风住院的人数增加了 50~100%^[94-97]。在这些国家，因痛风住院的人数目前已超过类风湿关节炎，2007~2012 年间美国内布拉斯加州痛风住院人数高于其他风湿性疾病^[94]。合并症也大幅度增加了痛风相关的住院。2009 年至 2014 年间，在澳大利亚和新西兰的 54215 例住院的痛风患者中，有 19790 例以痛风为主要原因入院，但有 34435 例因其他不同的主要原因入院，最常见的是心血管疾病、感染、中风、心律失常和糖尿病。

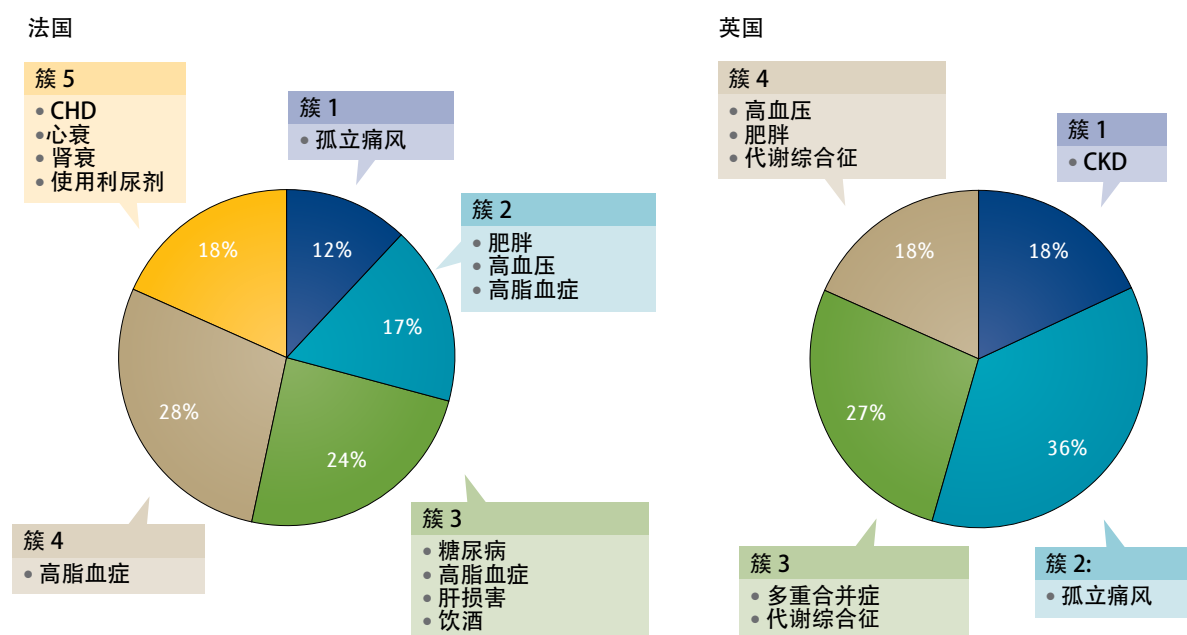


图 4 痛风患者合并症的聚类模式。在法国^[89]和英国^[90]的研究中描述了痛风患者合并症的聚类分析。百分比是指整个队列中每簇占的比例。列出的合并症是在该簇中最常见的合并症。代谢综合征的定义是：BMI >30 kg/m² 且至少有以下两种情况：高脂血症，目前正在服用降脂药物，糖尿病或高血压^[90]。CHD，冠心病；CKD，慢性肾病。

结论

尽管由于诊断标准、抽样方法和数据来源的不同，对各研究之间的直接比较须持谨慎态度，但过去 5 年的研究显示全球痛风发病率和患病率在持续增加。尽管有这种令人担忧的增长，对根本的、有疗效的 ULT 的应用、依从性和持续性仍然很差。近年来，新型合并症和痛风之间的联系得到认识，对痛风患者的不同合并症之间的相互关系的

理解也得到改善，从而强调了痛风和合并症之间的复杂关系。痛风相关合并症和肥胖的患病率和发病率不断上升，被视为痛风患病率和发病率上升的重要原因，解决这些问题将为减少痛风提供重要支持。因此，痛风是一个世界范围的日益增长的挑战，处理并改善当前尚不理想的痛风管理情况需要国际协作。

在线发表于 2020 年 6 月 15 日

参考文献

1. Kuo, C.F., Grainge, M. J., Zhang, W. & Doherty, M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 649–662 (2015).
2. Wijnands, J. M. et al. Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression. *Eur. J. Epidemiol.* **30**, 19–33 (2015).
3. Robinson, P. C., Taylor, W. J. & Dalbeth, N. An observational study of gout prevalence and quality of care in a national Australian general practice population. *J. Rheumatol.* **42**, 1702–1707 (2015).
4. Gonzalez-Chica, D. A., Vanlint, S., Hoon, E. & Stocks, N. Epidemiology of arthritis, chronic back pain, gout, osteoporosis, spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis among 1.5 million patients in Australian general practice: NPS MedicineWise MedicinesInsight dataset. *BMC Musculoskelet. Disord.* **19**, 20 (2018).
5. Ting, K., Gill, T.K., Keen, H., Tucker, G.R. & Hill, C.L. Prevalence and associations of gout and hyperuricaemia: results from an Australian population-based study. *Intern. Med. J.* **46**, 566–573 (2016).
6. Pisaniello, H. L. et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 143 (2018).
7. Zhu, Y., Pandya, B. J. & Choi, H. K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* **63**, 3136–3141 (2011).
8. Chen-Xu, M., Yokose, C., Rai, S.K., Pillinger, M. H. & Choi, H. K. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 991–999 (2019).
9. Rai, S. K. et al. The rising prevalence and incidence of gout in British Columbia, Canada: population-based trends from 2000 to 2012. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 451–456 (2017).
10. Health Canada. *Arthritis in Canada: an Ongoing Challenge* (Health Canada, 2003).
11. Branco, J. C. et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt – a national health survey. *RMD Open* **2**, e000166 (2016).
12. Kapetanovic, M. C. et al. Prevalence and incidence of gout in southern Sweden from the socioeconomic perspective. *RMD Open* **2**, e000326 (2016).
13. Dehlin, M., Drivelegka, P., Sigurdardottir, V., Svard, A. & Jacobsson, L. T. Incidence and prevalence of gout in Western Sweden. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 164 (2016).
14. Wandell, P., Carlsson, A. C. & Ljunggren, G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Prev. Med.* **81**, 387–391 (2015).
15. Kinge, J. M., Knudsen, A. K., Skirbekk, V. & Vollset, S. E. Musculoskeletal disorders in Norway: prevalence of chronicity and use of primary and specialist health care services. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 75 (2015).
16. Zobbe, K. et al. Secular trends in the incidence and prevalence of gout in Denmark from 1995 to 2015: a nationwide register-based study. *Rheumatology* **58**, 836–839 (2019).
17. Zeng, S. Y. et al. Changes in the prevalence of rheumatic diseases in Shantou, China, in the past three decades: a COPCORD study. *PLoS ONE* **10**, e0138492 (2015).
18. Chen, Y.Z. et al. The prevalence of gout in mainland China from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *J. Public Health* **25**, 521–529 (2017).
19. Kim, J. W. et al. Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007–2015. *Rheumatol. Int.* **37**, 1499–1506 (2017).
20. Al Saleh, J., Sayed, M. E., Monsef, N. & Darwish, E. The prevalence and the determinants of musculoskeletal diseases in Emiratis attending primary health care clinics in Dubai. *Oman Med. J.* **31**, 117–123 (2016).
21. Courage, U. U. et al. Prevalence of musculoskeletal diseases in a semi-urban Nigerian community: results of a cross-sectional survey using COPCORD methodology. *Clin. Rheumatol.* **36**, 2509–2516 (2017).
22. Guevara-Pacheco, S. et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. *Rheumatol. Int.* **36**, 1195–1204 (2016).
23. Wandell, P. et al. Gout in immigrant groups: a cohort study in Sweden. *Clin. Rheumatol.* **36**, 1091–1102 (2017).
24. Anagnostopoulos, I. et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet. Disord.* **11**, 98 (2010).
25. Sicras-Mainar, A., Navarro-Artieda, R. & Ibanez-Nolla, J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol. Clin.* **9**, 94–100 (2013).
26. Elfishawi, M. M. et al. The rising incidence of gout and the increasing burden of comorbidities: a population-based study over 20 years. *J. Rheumatol.* **45**, 574–579 (2018).
27. Fischer, A. et al. The direct economic burden of gout in an elderly Canadian population. *J. Rheumatol.* **44**, 95–101 (2017).
28. Kapetanovic, M. C. et al. The risk of clinically diagnosed gout by serum urate levels: results from 30 years follow-up of the Malmo Preventive Project cohort in southern Sweden. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 190 (2018).
29. Aitken, M. J. *Developments in Gout Treatment: New Approaches to an Old Disease* (Nova, 2017).
30. Saag, K. G. et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* **69**, 203–212 (2017).
31. Dalbeth, N. et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1903–1913 (2017).
32. Doherty, M. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1765–1770 (2012).
33. Kim, J. W., Kwak, S. G. & Park, S. H. Prescription pattern of urate-lowering therapy in Korean gout patients: data from the national health claims database. *Korean J. Intern. Med.* **33**, 228–229 (2018).
34. Kuo, C. F., Grainge, M. J., Mallen, C., Zhang, W. & Doherty, M. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* **312**, 2684–2686 (2014).
35. Dehlin, M. et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 6 (2017).
36. Scheepers, L. E. J. M. et al. Medication adherence among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 689–702 (2018).
37. Scheepers, L. E. J. M. et al. Medication adherence among gout patients initiated allopurinol: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Rheumatology* **57**, 1641–1650 (2018).
38. McGowan, B., Bennett, K., Silke, C. & Whelan, B. Adherence and persistence to urate-lowering therapies in the Irish setting. *Clin. Rheumatol.* **35**, 715–721 (2016).
39. Chua, X. H. J. et al. Factors influencing medication adherence in patients with gout: a descriptive correlational study. *J. Clin. Nurs.* **27**, e213–e222 (2018).
40. Sheng, F., Fang, W., Zhang, B., Sha, Y. & Zeng, X. Adherence to gout management recommendations of Chinese patients. *Medicine* **96**, e8532 (2017).
41. Spencer, K., Carr, A. & Doherty, M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1490–1495 (2012).
42. Goldfien, R., Pressman, A., Jacobson, A., Ng, M. & Avins, A. A pharmacist-staffed, virtual gout management clinic for achieving target serum uric acid levels: a randomized clinical trial. *Perm. J.* **20**, 15–234 (2016).
43. Doherty, M. et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet* **392**, 1403–1412 (2018).
44. Dalbeth, N. et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1048–1052 (2018).
45. Evans, P. L. et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 136 (2018).
46. Larsson, S. C., Burgess, S. & Michaëlsson, K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. *Rheumatology* **57**, 2145–2148 (2018).
47. Maglio, C. et al. Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 688–693 (2017).
48. Teng, G. G., Pan, A., Yuan, J.-M. & Koh, W.-P. Food sources of protein and risk of incident gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 1933–1942 (2015).
49. Ayoub-Charette, S. et al. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **9**, e024171 (2019).
50. Jamnik, J. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **6**, e013191 (2016).
51. Rai, S. K. et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* **357**, j1794 (2017).
52. Chiu, T. H. T., Liu, C.-H., Chang, C.-C., Lin, M.-N. & Lin, C.-L. Vegetarian diet and risk of gout in two separate prospective cohort studies. *Clin. Nutr.* **39**, 837–844 (2020).

53. Major, T. J., Topless, R. K., Dalbeth, N. & Merriman, T. R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ* **363**, k3951 (2018).
54. Rai, S. K., Zhang, Y., Hu, F. B., Pearce, N. & Choi, H. K. The paradox of ubiquitous risk factors for gout. *BMJ* **363**, k3951 (2018).
55. Choi, H. K. et al. Population impact attributable to modifiable risk factors for hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol.* **72**, 157–165 (2020).
56. Kuo, C.-F., Grainge, M. J., Mallen, C., Zhang, W. & Doherty, M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 210–217 (2016).
57. Jaffe, D. H. et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol.* **3**, 11 (2019).
58. Roughley, M. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 243 (2018).
59. Singh, J. A. & Cleveland, J. D. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol.* **20**, 93 (2019).
60. Tan, V. S. et al. The 3-year incidence of gout in elderly patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 577–584 (2017).
61. Drivelegka, P., Sigurdardottir, V., Svärd, A., Jacobsson, L. T. H. & Dehlin, M. Comorbidity in gout at the time of first diagnosis: sex differences that may have implications for dosing of urate lowering therapy. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 108 (2018).
62. Clarson, L. E. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 642–647 (2015).
63. Abdul Sultan, A. et al. Gout and subsequent erectile dysfunction: a population-based cohort study from England. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 123 (2017).
64. Chen, Y. F. et al. Gout and a subsequent increased risk of erectile dysfunction in men aged 64 and under: a nationwide cohort study in Taiwan. *J. Rheumatol.* **42**, 1898–1905 (2015).
65. Hsu, C. Y., Lin, C. L. & Kao, C. H. Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. *Eur. J. Intern. Med.* **26**, 691–695 (2015).
66. Singh, J. A. & Cleveland, J. D. Gout and the risk of incident atrial fibrillation in older adults: a study of US Medicare data. *RMD Open* **4**, e000712 (2018).
67. Kuo, Y. J. et al. The risk of atrial fibrillation in patients with gout: a nationwide population-based study. *Sci. Rep.* **6**, 32220 (2016).
68. Kuo, C. F., Grainge, M. J., Mallen, C., Zhang, W. & Doherty, M. Impact of gout on the risk of atrial fibrillation. *Rheumatology* **55**, 721–728 (2016).
69. Kim, S. C., Liu, J. & Solomon, D. H. Risk of incident atrial fibrillation in gout: a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1473–1478 (2016).
70. Hasday, J. D. & Grum, C. M. Nocturnal increase of urinary uric acid: creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* **135**, 534–538 (1987).
71. Glantzounis, G. K., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M. & Galaris, D. A. Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* **11**, 4145–4151 (2005).
72. Zhang, Y. et al. Sleep apnea and the risk of incident gout: a population-based, body mass index-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 3298–3302 (2015).
73. Blagojevic-Bucknall, M. et al. The risk of gout among patients with sleep apnea: a matched cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 154–160 (2019).
74. Singh, J. A. & Cleveland, J. D. Gout and the risk of incident obstructive sleep apnea in adults 65 years or older: an observational study. *J. Clin. Sleep. Med.* **14**, 1521–1527 (2018).
75. Wang, Y. et al. Association of gout with osteoporotic fractures. *Int. Orthop.* **42**, 2041–2047 (2018).
76. Tzeng, H.-E., Lin, C.-C., Wang, I. K., Huang, P.-H. & Tsai, C.-H. Gout increases risk of fracture: a nationwide population-based cohort study. *Medicine* **95**, e4669 (2016).
77. Paik, J. M. et al. Gout and risk of fracture in women: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 422–428 (2017).
78. Kok, V. C. et al. Gout as a risk factor for osteoporosis: epidemiologic evidence from a population-based longitudinal study involving 108,060 individuals. *Osteoporos. Int.* **29**, 973–985 (2018).
79. Sultan, A. A. et al. Risk of fragility fracture among patients with gout and the effect of urate-lowering therapy. *CMAJ* **190**, E581–E587 (2018).
80. Kim, S. C., Paik, J. M., Liu, J., Curhan, G. C. & Solomon, D. H. Gout and the risk of non-vertebral fracture. *J. Bone Miner. Res.* **32**, 230–236 (2017).
81. Huang, C. C. et al. An independent risk of gout on the development of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide, population-based cohort study. *Medicine* **94**, e2140 (2015).
82. Chiu, C. C. et al. Association between previous history of gout attack and risk of deep vein thrombosis – a nationwide population-based cohort study. *Sci. Rep.* **6**, 26541 (2016).
83. Li, L. et al. Trends of venous thromboembolism risk before and after diagnosis of gout: a general population-based study. *Rheumatology* **59**, 1099–1107 (2020).
84. Sultan, A. A. et al. Venous thromboembolism in patients with gout and the impact of hospital admission, disease duration and urate-lowering therapy. *CMAJ* **191**, E597–E603 (2019).
85. Kubota, Y., McAdams-DeMarco, M. & Folsom, A. R. Serum uric acid, gout, and venous thromboembolism: the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Thromb. Res.* **144**, 144–148 (2016).
86. Jung, J. H. et al. Metabolic syndrome: prevalence and risk factors in Korean gout patients. *Korean J. Intern. Med.* **33**, 815–822 (2018).
87. Choi, H. K., Ford, E. S., Li, C. & Curhan, G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* **57**, 109–115 (2007).
88. Tu, F.-Y. et al. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan. *Joint Bone Spine* **82**, 45–51 (2015).
89. Richette, P., Clerson, P., Périsin, L., Filipo, R.-M. & Bardin, T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 142–147 (2015).
90. Bevis, M., Blagojevic-Bucknall, M., Mallen, C., Hider, S. & Roddy, E. Comorbidity clusters in people with gout: an observational cohort study with linked medical record review. *Rheumatology* **57**, 1358–1363 (2018).
91. Huang, C.-F. et al. Longitudinal transition trajectory of gouty arthritis and its comorbidities: a population-based study. *Rheumatol. Int.* **37**, 313–322 (2017).
92. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1211–1259 (2017).
93. Ng, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **384**, 766–781 (2014).
94. Han, G.-M., Michaud, K., Yu, F., Watanabe-Galloway, S. & Mikuls, T. R. Increasing public health burden of arthritis and other rheumatic conditions and comorbidity: results from a Statewide Health Surveillance System, 2007–2012. *Arthritis Care Res.* **68**, 1417–1427 (2016).
95. Kiadaliri, A. A. & Englund, M. Temporal trends and regional disparity in rheumatoid arthritis and gout hospitalizations in Sweden, 1998–2015. *Clin. Rheumatol.* **37**, 825–830 (2018).
96. Lim, S. Y. et al. Trends in gout and rheumatoid arthritis hospitalizations in the United States, 1993–2011. *JAMA* **315**, 2345–2347 (2016).
97. Russell, M. et al. Rising incidence of acute hospital admissions due to gout. *J. Rheumatol.* **47**, 619–623 (2020).
98. Robinson, P. C., Kempe, S., Tebbutt, I. & Roberts, L. Epidemiology of inpatient gout in Australia and New Zealand: temporal trends, comorbidities and gout flare site. *Int. J. Rheum. Dis.* **20**, 779–784 (2017).

致谢

The authors thank L. Hammarbäck and E. Hessman of Biomedical Libraries at Gothenburg University Library, Sweden, for help with the literature search.

作者贡献

All authors contributed equally to all aspects of the writing of this paper.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

述评标准

Articles for inclusion in this Review were obtained by multiple searches of PubMed, SCOPUS and the Cochrane Database with the search terms categorized as 'epidemiology-related' ('gout'; 'gouty arthritis'; 'uric acid'; 'hyperuricaemia'; 'tophus'; 'monosodium urate crystals'; 'prevalence'; 'incidence'; 'relative risks' and 'odds ratios'), 'urate lowering therapy-related' ('urate-lowering therapy'; 'ULT'; 'allopurinol'; 'benzbromarone'; 'febuxostat'; 'pegloticase'; 'probenecid'; 'lesinurad' and 'prophylactic treatment/therapy') and 'risk factors-related' ('hyperuricaemia'; 'urate'; 'uric acid'; 'tophus'; 'monosodium urate crystals'; 'obesity'; 'overweight'; 'adiposity'; 'diet'; 'dietary factors'; 'food'; 'comorbidity'; 'alcoholism'; 'alcohol abuse'; 'cancer'; 'chronic kidney disease'; 'CKD'; 'renal disease'; 'kidney failure'; 'chronic lung disease'; 'lung disease'; 'pulmonary disease'; 'heart disease'; 'heart failure'; 'haematological disease'; 'anemia'; 'sickle cell anemia'; 'polycythemia'; 'hypertension'; 'metabolic syndrome'; 'psoriasis'; 'thyroid disease' and 'comorbid condition'). Only articles published in English and in the period from January 2015 to the end of May 2019 were included.

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 张艳凤 (中国人民解放军总医院)

审校: 朱剑 (中国人民解放军总医院)

巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛的疾病监测与长程管理

Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica

Dario Camellino^{1,2}, Eric L. Matteson³, Frank Buttgerit⁴ 和 Christian Dejaco^{5,6}✉

¹Division of Rheumatology, Local Health Trust 3, Genoa, Italy.

²Autoimmunology Laboratory, University of Genoa, Genoa, Italy.

³Division of Rheumatology, and Division of Epidemiology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, MN, USA.

⁴Charité University Medicine, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany.

⁵Medical University Graz, Department of Rheumatology and Immunology, Graz, Austria.

⁶Hospital of Brunico (SABES-ASDAA), Department of Rheumatology, Brunico, Italy.

✉email: christian.dejaco@gmx.net

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0458-5>

摘要：巨细胞动脉炎 (giant cell arteritis, GCA) 是西方国家最常见的原发性血管炎类型，风湿性多肌痛 (polymyalgia rheumatica, PMR) 是继类风湿关节炎之后，老年人第二常见的炎症性风湿性疾病。在 GCA 和 PMR 这两个相关联疾病的治疗中，糖皮质激素占据基石的地位，其治疗效果确切，但激素相关不良反应发生在较大比例的患者中。谨慎使用激素并采取预防措施可将不良反应降到最低。即使在临床明显不活跃的 GCA 患者身上，仍可能发生动脉瘤、血管狭窄等长程并发症，而急性失明很少发生在糖皮质激素治疗期间。在 PMR 患者中，亚临床慢性炎症是否会导致长程损害尚不清楚。目前，GCA 和 PMR 的疾病管理受限于缺乏公认的病情缓解和其他疾病状态（例如低疾病活动度或无活动性血管损害）的确切定义。在本篇综述中，我们概述了当前关于 GCA 和 PMR 疾病监测和包括治疗减量策略在内的长程管理证据。

巨细胞动脉炎 (GCA) 是西方国家最常见的原发性血管炎类型^[1,2]，风湿性多肌痛 (PMR) 是继类风湿关节炎之后，老年人第二常见的炎症性风湿性疾病^[3]。这两种疾病相互关联，40%~60% 的 GCA 患者有 PMR 症状^[3]，而 16%~21% 的 PMR 患者颞动脉活检标本中发现与 GCA 相一致的组织学特征^[3]。这些患者大多表现出 GCA 的临床表征，而其他 PMR 患者的组织学阳性率尚不清楚。

GCA 和 PMR 均是高度异质性疾病，虽然全身症状（如发热、躯体不适和体重下降）常见^[4-6]，但并非发生在所有患者身上，多达 1/5 的眼部受累 GCA 患者并无全身表现^[7]。

GCA 是最常见的大血管炎，有多种临床表现，常与其他疾病重叠。在大多数病例中，因不同程度的颅内和颅外大动脉受累，导致不同的临床表型^[8,9]。孤立的颅内或颅外 GCA 处在疾病谱的两端，是相对少见的^[10]。颅内损害为主导的 GCA 以头痛、跛行和视觉表现（代表颞动脉炎的典型表现）为特征。相比之下，以颅外大血管受累为主的 GCA 以全身表现、PMR、血管杂音、肢体跛行和主动脉及其主要分支的影像学炎症征象为主要特征^[10]。其中一些患者的临床表现是血管狭窄或动脉瘤伴有其他 GCA 特征^[9,11]。PMR 的特征是突发或轻微起病的肩部、盆骨带疼痛和僵硬^[3]，血沉和 C 反应蛋白 (CRP) 均正常的病例少见^[13-15]，但有多达 20% 的患者血沉水平正常^[12]。

糖皮质激素是 GCA 和 PMR 的基础用药，其治疗

效果确切，但激素相关不良反应分别发生在高达 85% 的 GCA 和 65% 的 PMR 患者中^[16-22]。IL-6 受体抑制剂托珠单抗已成为 GCA 患者有效的激素替代治疗药物^[23,24]，而其对 PMR 患者的有效性正在进行验证^[25,26]。目前，GCA 和 PMR 的疾病管理受限于缺乏公认的病情缓解和其他疾病状态（例如低疾病活动度或无活动性血管损害）的确切定义，许多关于疾病监测和长程管理的问题仍有待进一步研究和回答（方框 1）。

在本综述中，我们概述了目前关于 GCA 和 PMR 疾病监测和包括治疗减量、并发症控制在内的长程管理的临床、生化和影像学证据。

GCA 和 PMR 的自然史

GCA 是一种临床急症，可出现失明、中风、肢体缺血、主动脉夹层或破裂等危急器官和生命的血管并发症。据报道，15%~35% 的 GCA 患者会出现视力下降，然而在过去几年中，通过早期识别该病并尽快加用糖皮质激素似乎降低了缺血性并发症的发生率^[27,28]。如果一只眼睛出现视力下降，仍然迫切需要使用糖皮质激素治疗，以保护另一只眼睛以防失明，否则其发生率可高达 50%^[29]。GCA 导致的失明是永久性的，可能伴有黑蒙、复视、舌头疼痛、舌头坏死和颌跛行^[29]，然而，即使没有上述症状也不能除外眼部并发症^[10]。CRP 和血沉明显升高，有明显炎症表现的

要点

- GCA 和 PMR 的疾病管理受限于缺乏公认的病情缓解和其他疾病状态（例如低疾病活动度或无活动性血管损害）的确切定义。
- 长期的 GCA 和 PMR 管理应根据患者不同的临床表现、治疗相关危险因素和并发症进行个体化的分层。
- 影像学可能有助于临床医生监测疾病活动和损伤程度，然而推荐在何时使用何种影像学技术尚不明确。
- 尽管诸如抗 IL-6 药物等新疗法有助于减少激素用量并实现无药物缓解，但最好的治疗方案仍然存疑，监测疾病活动度和预测停药后复发的生物学标志物仍有待进一步研究。

GCA 患者，出现缺血性并发症的风险似乎较低^[46]。主动脉瘤是一种 GCA 发病数年后的晚期并发症，患者无论是否接受治疗，即使病情持续稳定缓解，仍可能阻挡不了主动脉瘤的发生，提示该并发症可能存在除了持续的血管壁炎症（如弹性椎板断裂）以外的发病机制^[30,31]。

PMR 以过度的全身炎症反应为主要特征，与颈部、肩部、骨盆带和脊柱软组织炎症密切相关^[32]，患者也可出现肩部和臀部非侵蚀性关节炎，而膝关节、手关节炎相对少见。其他外周表现还包括引起远端肢体肿胀的“缓和的血清阴性对称性关节炎伴凹陷性水肿（RS3PE）”、腱鞘炎和/或腕管综合征^[33,34]。PMR 的并发症尚不清楚，除非出现临床明显的 GCA^[35,36]，其可能与缺血和其他并发症相关。PMR 究竟会随时间自限还是需要长期使用激素和免疫抑制剂才能得到持续缓解，目前仍存在争议。

监测

临床监测

目前，GCA 和 PMR 均没有被广泛认可的疾病活动度和疾病状态标准，也没有评估缓解和复发的复合评分。在临床研究中，缓解和复发标准由研究者进行定义（详见补充表 1）。在 GCA 中，发热、视力下降、颌跛行、肢体跛行、头痛或 PMR 症状通常被认为提示疾病复发。在 PMR 中，反复发作的骨盆和肩部僵硬、疼痛被认为是复发的主要特征，除上述症状外，疾病复发通常还伴随炎症标志物的升高。

伯明翰血管炎活动性评分（BVAS）是针对小血管炎制定的，被用于一项纳入了 136 例 GCA 患者的前瞻性研究的评估^[37]。但 BVAS 未纳入舌/颌跛行、肢体跛行和复视，而且该评分中诸如涉及肾脏受累等的其他条目也不适用于 GCA 的评估^[37]。一种已经被提议的修正版本血管炎损伤指数特别适用于大血管炎^[38]，但仍需要进一步验证。风湿病结局评估（OMERACT）血管炎工作组正在进行一

项定义疾病状态和选择患者报告的大血管炎结局的新工具^[39]。大血管炎患者初步核心预后包括器官功能、动脉功能、生物学标志物、疲劳、疼痛和死亡^[40]。为临床照护和研究目的从 GCA 患者中收集的核心数据集在 2019 年发表（参考文献^[41]）。这一核心集应改善数据收集的一致性，并作为标准化临床评估指南，即使在大量 GCA 经验的中心也应如此。

对于 PMR，已有一种 PMR 活动评分（PMR-AS）被提出^[42]，该评分基于患者疼痛评估、医生整体评估、晨僵、患者抬举手臂的能力和 CRP 水平。PMR-AS > 17 被定义为高疾病活动度，7 至 17 为中等疾病活动度，1.5 至 7 为低疾病活动度，小于 1.5 提示疾病缓解^[42]，定义复发的阈值也已提出^[43]，但尚未广泛用于临床实践和实验。一个针对 PMR 的 OMERACT 研究组将全身炎症（通过实验室指标检测）、疼痛、僵硬作为核心预后指标，认为其应该在所有临床实验中进行评估，并纳入评估 PMR 疾病活动的新评分^[44]。

生物标志物

CRP 和血沉是监测 GCA 和 PMR 疾病活动性的传统实验室指标。在一些临床研究中症状的反复需要同时伴有炎症标志物的升高才能被认为是疾病复发，孤立的急性反应时相物升高不足以定义为疾病复发。在我们的经验中，有些长期随访的患者虽然 CRP、血沉正常，但他们经常主诉肌痛、疲劳症状持续存在，鉴别这些症状是由活跃的炎症或是其他原因引起通常困难。来自 GCA 血管炎临床研究联盟纵向研究的 128 例 GCA 患者中，在 39 例复发患者中仅有 8 例（21%）的 CRP 和血沉水平升高^[45]。

在接受抗 IL-6 受体药物治疗的患者中，评估急性反应时相物水平正常的可疑复发可能会受阻，即使在存在活动性炎症的情况下，炎症标志物也可能正常。在 GiACTA 试验的亚分析中，托珠单抗治疗组中几乎所有的疾病活跃（92%）均发生在 CRP 水平正常的情况下，而接受泼尼松单药治疗的患者该比例是 34%^[46]。另一方面，许多接受泼尼松单药治疗的患者 CRP 水平升高，但并未出现临床复发。

在 PMR 患者中，没有症状而仅仅因急性反应时相物单独升高通常不足以成为增加糖皮质激素的剂量的理由，但是 CRP 水平持续升高会引起对其他潜在疾病（例如 GCA）的怀疑。在一项针对 94 例 PMR 患者的前瞻性研究

方框 1 GCA 和 PMR 亟待回答的问题及研究建议

- 疾病缓解应定义为包含实验室检查在内的临床缓解，还是应纳入影像学作为缓解定义的一部分？
 - 探究影像学与临床结果相关性，以疾病复发、疾病相关损害、治疗相关损害，以及患者生活质量为结局的前瞻性研究
- 对于 GCA 和 PMR，达标治疗的可行性和获益
 - 定义 GCA 和 PMR 达标概念的共识项目
 - 比较达标治疗策略和常规治疗策略结局的前瞻性研究
- 当 CRP 和血沉不可靠时，应使用什么生物标志物评估疾病活动度，例如使用 IL-6 拮抗剂时选择什么指标？
 - 将骨桥蛋白或钙蛋白等替代生物标志物与不同时间、不同活动度的疾病状态相联系的前瞻性研究
- GCA 和 PMR 的低疾病活动度状态是否可以被接收，或是所有病例都需要达到临床缓解，即使需要使用更大剂量的糖皮质激素？
 - 比较达到缓解或低疾病活动度状态对未来复发、疾病相关损伤、治疗相关损伤以及生活质量等结局影响的前瞻性研究
- 在常规的长期随访中是否应该使用影像学技术来评估炎症和血管并发症，例如血管瘤形成？
 - 对 GCA 患者进行长期随访研究，采用标准化的治疗和影像学方案以调查影像学评估或临床评估在未来复发，检测和预测结构损伤方面的影响的差别
 - 比较不同影像学技术与疾病活动度关联性的前瞻性研究
 - 比较单纯基于临床评估或结合影像学评估对治疗结局的影响的前瞻性研究
- 影像学检测的动脉壁增厚、示踪剂或造影剂摄取等持续的血管异常究竟有什么临床意义？
 - 探究亚临床影像学异常与疾病复发、疾病相关损害、治疗相关损害以及生活质量等结局相关性的前瞻性研究

中^[47]，在持续一年的随访中，约有三分之一的患者在至少一次随访中发现 CRP 升高。CRP 水平持续升高与临床复发或复发的风险增加有关^[47]。

总的来说，血沉和 CRP 水平在检测 GCA 和 PMR 复发中具有有限的敏感性和特异性。由于许多临床研究在复发的定义中囊括了炎症标志物的升高，因此，当它们本身是定义的一部分时，很难评估 ESR 和 CRP 在监测复发的能力。这个问题导致了循环推理（即，根据包括工具本身在内的参考标准来测试工具），并限制了这些研究中对疾病状态的解释。一个独立于急性反应时相物的外部标准，应该用来更好地确定血沉和 CRP 在评估疾病活动中的作用。在 PMR 中，血浆纤维蛋白原水平与患者报告结果的相关性比血沉和 CRP 更好，但是该参数的临床效用还有待进一步评估^[48]。

骨桥蛋白是一种在骨骼和免疫稳态中具有不同功能的糖蛋白，已经作为 GCA 中可能的生物标记物进行了测试^[49]。它部分独立于 IL-6 轴，因此可能适用于接受抗 IL-6 治疗的患者。尽管未接受过治疗的活跃 GCA 患者与健康对照组之间的骨桥蛋白水平差异显著，但尚未测试此参数在检测轻度或中度疾病活动中的敏感性。高基线骨桥蛋白水平与随后复发的风险增加有关^[49]。

血浆钙卫蛋白，也称 S100A8 / A9，是另一种独立于 IL-6 调节的分子，因此可能用于监测 GCA。在 GCA 患者的颞动脉外膜、中膜以及血清中可检测到钙卫蛋白的水平

升高^[50]。在复发性 GCA 患者的颞动脉活检标本中，检测到 S100A8（钙卫蛋白的两个异二聚体之一，也称为钙粒蛋白 A 或 MRP8）的 mRNA 表达增加^[51]。目前，已经对接受糖皮质激素（但未接受托珠单抗治疗）的 GCA 患者的钙卫蛋白水平在治疗中的变化进行了监测研究^[52]。此外，在一项纳入 33 例接受托珠单抗治疗的 RA 患者的横断面研究中，达到病情缓解患者的钙卫蛋白水平明显低于疾病活跃组，而两组的血沉和 CRP 水平并无差别^[53]。在 46 例 GCA 患者中，疾病活动患者的 S100A8/A9 和 S100A12（后者也称为钙粒蛋白 C）水平高于非活动性患者^[54]。可能阻碍这些指标在临床实践中应用的局限性包括：疾病活动和非活动的定义均基于医师的整体评估和 BVAS；有活动和无活动疾病患者之间的生物标志物水平差异很小：S100A8/A9 为 1445.6 ng/ml，S100A12 为 1095.7 ng/ml，而 S100A12 为 116.6 ng/ml^[54]。

Pentraxin 3 (PTX3) 是 pentraxins 超家族（与 CRP 相同的家族）的成员，该超家族是一组参与天然免疫反应的进化保守蛋白^[55]。由于 GCA 并发近期视神经缺血的患者血清 PTX3 水平高于无此表现者^[56]。在接受托珠单抗的 GCA 患者中，治疗期间 PTX3 水平降低^[57]。1 年后，在临床缓解期间，GCA 患者的血清 PTX3 水平高于性别、年龄匹配的健康对照组^[57]，其可能表明即使有明显的临床缓解表现，仍存在持续进行的亚临床血管炎症。相反，93PMR 患者治疗前和治疗中 PTX3 的水平与健康对照组相当^[58]。

在 GCA 和 PMR 中随治疗而发生动态变化的生物学参数还包括, 但尚未评估其实用性, 因为疾病活动性或疾病状态指标包括中性粒细胞, CD8⁺ T 细胞^[60,61], B 细胞^[62], 调节性 T 细胞^[63], T 辅助细胞 1, T 辅助细胞 17 和自然杀伤细胞的水平^[64]。表 1 中概述了用于监测 GCA 和 PMR 的潜在血清学生物标志物。

影像学

影像学在 GCA^[65] 和 PMR^[66, 67] 诊断中已经变得越来越重要。超声因便捷性和非侵入性被越来越多的被用于 GCA 和 PMR 患者的评估, 其他影像学方法还包括连续 18F- 氟脱氧葡萄糖 (FDG) PET (有或没有 CT), 增强 CT 或 MRI。先进的影像学技术在监测疾病状态和预测疾病结局中的作用仍不确定。图 1 提供了使用不同成像方法治疗期间慢性血管炎的典型表现。表 1 提供了用于监测 GCA 和 PMR 的潜在影像学生物标志物的概述。

超声检查在 GCA 中的应用。 在 EULAR 对于大血管炎患者使用影像学的推荐中, 建议对于疑似颞 GCA 的患者, 首先应使用颞动脉超声检查 (联合或不联合腋动脉超声)^[65]。“晕”征是均匀的低回声壁增厚^[68], 是 GCA 患者的关键超声检查征象。但是, 由于检查者的错误或患者存在其他疾病 (例如淋巴瘤或严重的动脉硬化), 在约 5% 的病例中可能出现假阳性^[69-71]。尽管大多数 GCA 患者在 2-4 周后颞动脉的“晕”征消失了^[65], 但较大的颅外血管 (如腋动脉) 的壁增厚可能会持续至少几个月^[72]。慢性血管变化似乎比急性病变具有更高的回声性, 这可能是由于动脉壁的重塑所致^[73]。在一项研究中, 在接受糖皮质激素治疗的 89 例无症状 GCA 患者中, 有 19 例 (21%) 出现颞和/或腋动脉壁炎性增厚^[74]。在另一项纳入 42 例 GCA 患者的研究中^[75], 观察到在治疗后, 有 45% 的患者大动脉水平血管壁厚度减少, 有 85% 的患者在颞动脉水平血管壁厚度减少。患者血管壁厚度减少与否与 1 年内复发或累积糖皮质激素剂量均无差异。

PET 在 GCA 中的应用。 开始糖皮质激素治疗后, 动脉 FDG 的摄取通常会减少^[76-78]; 然而, 在没有明显临床缓解的情况下, 有多达 63-84% 的扫描显示出持续摄取^[79-81]。对 37 例 GCA 和大血管炎患者反复进行 PET-CT 的研究表明, 与那些有较好临床效果、FDG 摄取量显着下

降的患者相比, 没有临床改善的患者表现出持续的异常血管摄取^[82]。一些 PET 研究表明, 示踪剂在大动脉中积累的患者未来发生临床复发的风险增加^[79], 而主动脉中持续摄取则是未来主动脉扩张的预测因素^[83]。其他人则认为持续摄取 FDG 是重塑的迹象, 而不是持续的活动性炎症表现, 尽管缺乏该假设的直接证据, 但病理生理学研究表明, GCA 中的急性炎症期之后是肌内膜增生和血管微结构生长的阶段, 可能导致持续的血管壁增厚和葡萄糖消耗^[84-87]。即使在明显临床缓解的患者中, 持续性和/或慢性血管炎的组织学证据也支持该概念。在一项前瞻性研究中, 将 40 例经活检证实为 GCA 的患者随机分配到 3、6、9 或 12 个月的四个时间点之一进行第二次活检^[88]。总体而言, 40 个第二次活检样本中有 24 个 (60%) 显示出活动性动脉炎, 而 18 个样本中有 8 个 (44%) 在第 9 或 12 个月时显示出活动性动脉炎。基线时, 在 40 个标本中有 13 个 (33%) 存在内侧纤维化, 在 40 个第二次活检标本中有 24 个 (60%) 存在内侧纤维化。其他组织学研究随访表明^[87, 89], 尽管进行了治疗, 但 GCA 的标志仍清楚地存在于颞动脉: 炎症浸润的密度和炎症的生物标志物减少, 而血管重塑和纤维化的生物标志物增加。新颖的成像方式和针对急性炎症反应的特定示踪剂展现 GCA 的不同阶段。初步证据表明^[90,91], 与泼尼松相比, 托珠单抗或甲氨蝶呤治疗可能会更大程度地降低血管 FDG 摄取^[92]。

CT 在 GCA 中的应用。 CT 可以显示 GCA 患者的血管壁增厚和造影剂增强^[76]。35 例接受糖皮质激素治疗的 GCA 患者接受了基线和随访期的 CT 扫描 (中位值为 13.5 个月), 其中 17 例 (48.5%) 在第二次扫描中表现出主要为胸主动脉和腹主动脉的持续动脉壁增厚, 即使已经临床缓解^[93]。治疗 1 年后, 16 例患者中的 15 例 (93.75%), 随访中不再出现对比度增强。进一步降低糖皮质激素剂量或中止治疗是否会导致造影剂增强再次出现尚不清楚。

MRI 在 GCA 中的应用。 MRI 可以通过动脉外膜造影剂增强反映临床活跃 GCA 患者的血管壁增厚和水肿。在使用托珠单抗的 GCA 患者的随机试验亚分析中, 分别在 12 周和 52 周时对 9 例接受托珠单抗和 4 例接受安慰剂的患者进行了基线和随访 MRI 扫描^[94]。结果显示所有接受托珠单抗治疗的患者均处于临床缓解期, 但只有 3 例显示出血管异常的完全缓解。在接受安慰剂的 4 例患者中, 有

表 1 监测 GCA 和 PMR 患者的血清学和影像学标志物

标志物	优点	缺点
血清学标志物		
ESR ^[45-47,121]	常与 CRP 一起用于监测疾病活动度，运用广泛，价格低廉	20% 以上的复发患者中可以不升高；受许多并发疾病（例如贫血，年龄，感染，高球蛋白血症）的影响；托珠单抗治疗的患者可能会产生假阴性结果
CRP ^[45-47,121]	常与 ESR 一起使用，是用于监测疾病活动度的最常用指标之一；比 ESR 特异性更高，运用广泛，价格低廉	在 20% 以上的复发患者中可以不升高；托珠单抗治疗的患者可能会产生假阴性结果；感染期间会升高
IL-6 ^[57,185-189]	可能与疾病活动有关；在接受托珠单抗治疗的患者中，持续高水平的 IL-6 可能预示复发	受糖皮质激素、托珠单抗治疗以及感染的强烈影响；低可用性
钙卫蛋白 ^[52,190]	比 ESR、CRP 更敏感的炎症标志物；可能可用于接受托珠单抗治疗的患者监测疾病活动度	不同治疗对钙卫蛋白的影响相矛盾；临床运用、相关经验和进一步证实有限
PTX3 ^[56-58]	与疾病活动和近期视神经缺血可能有关	PMR 患者和健康对照者的 PTX3 水平相似，低可用性
骨桥蛋白 ^[49]	可能与疾病活动有关；部分独立于 IL-6 轴	低可用性
影像学标志物		
US ^[72,74,75]	可一次评估多个动脉；无辐射；可行性高且高可用性	血管炎的慢性征象与疾病活动之间的相关性尚不清楚；检查者依赖性
VHR-US ^{a[191]} 或 UHF-US ^b	与 US 相同，另还可以分析动脉的内膜，中膜和外膜	血管炎的慢性征象与疾病活动之间的相关性尚不清楚；低可用性
CTA ^[93]	耗时短，广泛开展	持续性管壁增厚在缓解的患者中无明显意义；电离辐射和对造影剂的需求
MRI 或 MRA ^[94-96]	可评估血管形态（包括动脉瘤和狭窄）；无电离辐射	持续性血管炎的征象与疾病活动度之间的相关性不清楚；耗时长；通常一次只能检查一处血管；不如 US 可及性高
FDG-PET-CT ^[76,81,91,114]	可能与疾病活动有关；可能可预测停止治疗后复发和主动脉扩张；区分其他原因所致炎症（例如感染或癌症）	持续性血管低摄取临床意义不明确（缺乏相关研究）；电离辐射；未广泛开展
FDG-PET-MRI ^[97,98]	可能与疾病活动有关；可能可用于研究血管形态（包括动脉瘤和狭窄）并检测其他原因所致炎症（例如感染或癌症）	采集和融合协议的技术复杂性；可用性非常有限

CRP, C 反应蛋白；CTA, 计算机断层扫描血管造影；ESR, 血沉；FDG-PET, 18F-氟脱氧葡萄糖 PET；MRA, 磁共振血管造影；PMR, 风湿性多肌痛；PTX3, pentraxin 3；US, 超声；UHF-US, 超高频超声；VHR-US, 超高分辨率超声。^a 峰值频率在 55 MHz。^b 峰值频率在 70 MHz。

2 例处于临床缓解期，有 1 例完全消除了影像学异常发现。对比研究表明^[95, 96]，相比 MRI，FDG-PET 可能与疾病活动的相关性更好，尽管 MRI 因提供形态学而非功能信息，而更适用于监测结构损伤（如动脉瘤和狭窄）。这两种技术的优点可以通过新的 PET-MRI 机器加以结合^[97, 98]，这对大血管炎患者的随访特别有吸引力，因为其电离辐射的暴露量要低于 PET-CT。

超声在 PMR 中的应用。 PMR 特征性的超声检查结果是三角肌滑囊炎和二头肌腱鞘炎，而股骨滑囊炎、孟肱和颈股滑膜炎相对不常见^[99]。一项早期研究表明，治疗期间尽管临床活动、实验室标志物和超声检查异常均有缓解^[100]，但超声下某些病变（尤其是三角肌滑囊炎和二头肌腱鞘炎）仍可持续^[66, 101, 102]。这些病变可能与退行性疾

病有关，其持续存在并不一定意味着由于 PMR 炎症持续存在。然而，一项研究发现，初诊时在关节和关节周围肩部结构中显示多普勒信号的患者的复发频率要比那些无多普勒信号的患者更高^[101]。

PET 在 PMR 中的应用。 一项纳入 35 例接受 FDG-PET 的 PMR 患者的研究发现，从基线到治疗 3 个月后，肩膀和臀部的摄取量有所减少，而 6 个月时摄取量并没有进一步改变^[103]。在一项纳入 20 例接受托珠单抗而未使用糖皮质激素治疗的 PMR 患者的开放性标签研究中^[26]，18 例患者进行了连续 PET-CT 扫描，发现在第 12 周，除肩膀和棘突间宫颈囊外，所有受影响的关节区域的 FDG 摄取量均显著下降^[104]，其变化独立于临床和生化指标。

其他影像学技术在 PMR 中的应用。 在 PMR 中，影像学主要用于诊断，而很少用于监测^[102, 105]。一项应用超声和 MRI 变化的子分析，纳入之前使用托珠单抗，而未接受过糖皮质激素治疗的 PMR 患者的研究显示^[26]，尽管所有患者在第 12 周时均无法完全缓解，但所有病变均得到了实质性改善（参考文献^[66]）。

长程管理

疾病过程的预测因子

GCA 患者的病程和对治疗的反应异质性大。基线时存在强烈的炎症反应被定义为满足发热、体重减轻、血沉升高和低血红蛋白水平中至少三项，该基线状态的存在与之后长期使用糖皮质激素的治疗策略相关联^[106, 107]。

在基线时出现发烧，颞动脉活检样本上出现明显炎症表现以及血清中有较高水平的炎症标志物（血沉，CRP，血清淀粉样蛋白 A，触珠蛋白和纤维蛋白原）的患者复发率增加^[108, 109]。在症状发作时迅速开始治疗可减少永久性视力丧失的风险，但治疗及时与否与较低（或较高）的复发率无关^[108]。

一项 GiACTA 研究的子分析^[110]，合并托珠单抗和安慰剂组的多因素 Logistic 回归分析，发现 CRP 水平 > 2.5 mg/dl 的病史与治疗失败的风险增加相关（治疗失败定义为第 12 周之前未实现临床缓解或在 12 周到 52 周之间出现疾病复发）。女性在基线时较差的 FACIT- 疲劳（一种简短的自我报告的问卷，用于测量疲劳水平）得分与不完全的治疗反应相关。通过 CT 血管造影或 PET-CT 发现的大血管炎的与复发率升高相关^[111]。

在 PMR 中，女性、高水平的炎症标志物、升高的血小板计数和首次出现时的外周关节炎可能与复发风险增加相关^[112, 113]。随访期间持续升高的 CRP 和 IL-6 水平与实际复发和复发风险增加（即糖皮质激素治疗中断后 PMR 发作）有关^[47]。这些患者中是否患有潜在的 GCA 尚不清楚；但是，影像学研究报告，反复复发的 PMR 患者合并大血管炎患病率很高^[114, 115]。出乎意料的是，基线时通过 PET 监测出伴有亚临床大血管炎的 PMR 患者，对每日 15 mg 泼尼松的反应同样较好，并且复发频率与基线无血管 FDG 摄取的患者相似^[103]。相似的是，在 66 例接受临床和超声检查评估的 PMR 患者中，发现缓解和复发与在基线时超声检查有无关节异常无关^[116]。因此，PMR 患者疾病复发或难以治疗时使用血管成像可能比基线时所有患者都进行成像有用，在这种情况下，可能根据成像结果指导治疗决策（图 1）。

糖皮质激素治疗

目前 GCA 和 PMR 治疗方法包括以缓解症状为目标的启动糖皮质激素治疗，并逐渐减少用量^[112, 117]。在激素的使用上，当前的共识是：当确实需要使用时，则足量使用，但在可能的情况下，应尽量少用^[118]。对于有视觉受累的 GCA 患者，应考虑使用大剂量静脉注射甲强龙的松龙（连续 3 天，每天 250~1,000 mg）治疗^[117]。在 2018 年 EULAR 对大血管炎治疗的推荐更新中，建议以 40~60 mg 泼尼松为初始剂量治疗 GCA 患者，并在 2~3 个月内逐渐减少至每天 15~20 mg，1 年后，每天用量 ≤ 5 mg^[117]。英国

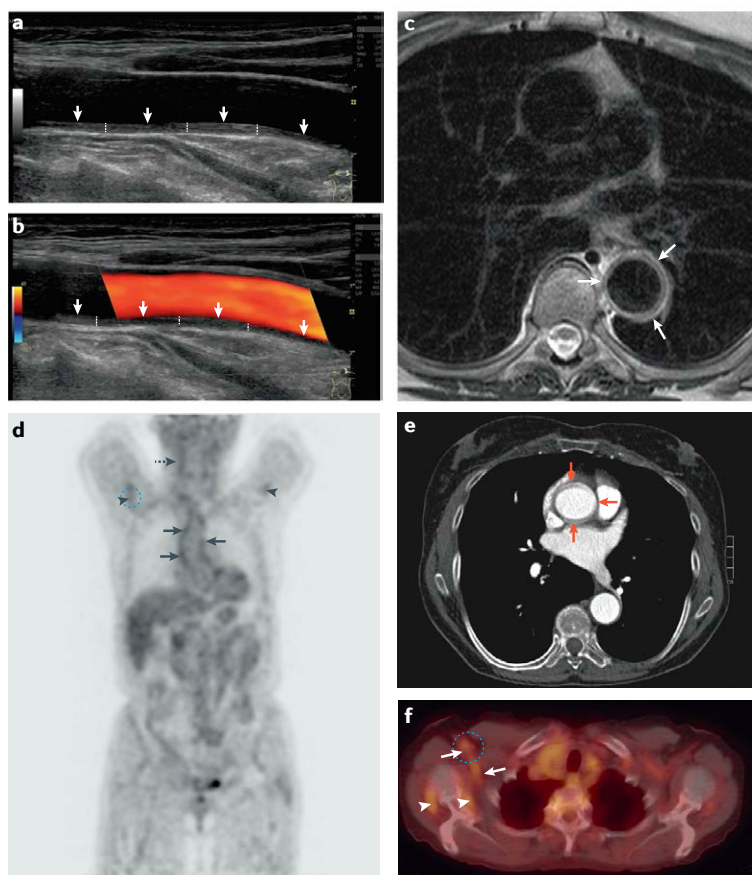


图 1 糖皮质激素治疗期间慢性大血管炎的影像学检查。 同一患者使用不同成像技术，慢性血管炎在治疗期间的表现。**a** 超声检查，锁骨下动脉。具有典型均匀且连续的壁增厚（白线）的“光晕”符号（白色箭头），层状和高回声模式提示慢性血管炎。**b** 与平面 a 相同，使用彩色多普勒。**c** MRI，轴向视图。降主动脉壁增厚和水肿（白色箭头）。**d** 氟脱氧葡萄糖-PET，冠状动脉重建。升主动脉（黑色箭头），右颈动脉（虚线箭头）和腋动脉（黑色箭头）的摄取增加。**e** 对比增强的 CT，轴向视图。升主动脉壁增厚（红色箭头）。**f** 氟脱氧葡萄糖-PET 与 CT 融合，轴向观察（与图 d 扫描相同）。右腋动脉摄取增加（白色箭头）。右肩的肩/骨/关节周围摄取（白色箭头），与风湿性多肌痛一致。MRI 图像由意大利布鲁尼科医院的 M. Karner 提供。PET 图片由意大利博尔扎诺医院 M.Farsad 提供。

风湿病学会 (BSR) 关于 GCA 的诊断和治疗的指南中建议使用相同的起始剂量, 而逐渐减少的时间表略有不同: 在初始缓解诱导后, 泼尼松每 2 周逐渐减少 10 mg, 直到每日 20 mg; 然后每 2~4 周减量 2.5 mg, 直到 10 mg; 后续每 1~2 个月减量 1 mg (前提是保持缓解)^[107]。

目前缺乏有关 GCA 最有效减量方式的高质量证据。在 GiACTA 试验中比较了泼尼松 26 周或 52 周两种减量方式时间表^[23]。52 周后, 快速减量激素的组内有 7 例 (14%) 患者获得了持续缓解, 而缓慢减量组有 9 例 (18%) 患者获得了持续缓解。快速减量组有 34 例患者 (68%) 经历了复发, 而后一组有 25 例患者 (49%) 经历了复发^[46]。这些数据表明, 缓慢减量与更少的复发病例相关。在当前的临床实践中, 因为疾病经短期治疗复发的频率很高, 故 GCA 患者仅接受 ≤6 个月的治疗很罕见, 其标准治疗方案超过 1 年。减量策略应根据不同患者复发风险和糖皮质激素相关不良反应的风险不同, 拟定个体化方案, 选择维持疾病缓解, 不良反应负担也可被接受的激素最小有效剂量。值得注意的是, 随着抗 IL-6 疗法的引入, 疾病管理策略正在迅速发展。

一项小型随机研究中, 发现在无眼部症状患者静脉使用甲基泼尼松龙脉冲疗法 (15 mg / kg 体重, 持续 3 天) 诱导治疗可降低复发率和糖皮质激素累积剂量, 并导致更多患者缓解病情 (第 36~78 周每天接受 ≤5 mg 泼尼松治疗) (参考文献^[119])。在另一项研究中, 在接受过单次 240 mg 甲基强的松龙与未接受该治疗的两个组之间, 在 12 个月时停用糖皮质激素以及累积糖皮质激素剂量两组没有观察到差异^[120]。由于数据存在争议以及试验存在一些方法学上的局限性 (例如样本量较小和仅根据急性期反应时相物复发定义), 因此 EULAR 的推荐中并不建议非复杂性 GCA 患者为减少疾病复发风险或糖皮质激素的累积剂量, 使用糖皮质激素冲击治疗^[117]。

在 PMR 中, 泼尼松的起始剂量应为每天 12.5~25 mg, 然后在 4~8 周内逐渐减量至每天 10 mg, 此后, 日用量每 4 周减少 1.0~1.25 mg^[112]。但是, 只有约 50% 的患者在治疗 4 周后症状完全缓解^[121]。在特定的患者中, 可以使用肌肉内甲基强的松龙 (初始剂量: 每 3 周 120 mg) 代替口服糖皮质激素^[112]。一项随机对照试验 (RCT) 表明, 与口服糖皮质激素相比, 肌肉内甲基泼尼松龙在 96 周时可导致较低的累积糖皮质激素剂量和较低的体重增加, 临床疗效上两种策略相当^[122]。

辅助疗法

2018 年更新的 EULAR 大血管炎管理推荐和 BSR 指南中, 对于难治性或复发性 GCA, 或有糖皮质激素相关不良事件风险的患者 (如糖尿病、骨质疏松症或高危心血管疾病患者) 中, 建议使用托珠单抗治疗^[107,117]。托珠单抗应与糖皮质激素联用, 因为数据不足以支持托珠单抗单药的治疗效果。在 GCA 中使用托珠单抗的建议主要基于 GiACTA 试验的结果, 在该试验中, 使用托珠单抗的患者在 1 年后无糖皮质激素治疗的情况下的缓解率高于未使用托珠单抗的患者^[23]。在本研究中, 疾病活跃定义为 GCA 症状或体征的复发、GCA 引起的血沉增加超过 30mm/h, 以及使用泼尼松剂量的增加。缓解定义为无疾病活跃且 CRP 水平 <1 mg/dl。在该试验中, 研究人员对 CRP 及血沉水平不知情。持续缓解定义为在无需增加预先规定的激素减量时间表用量的情况下, 疾病从第 12 周到第 52 周的缓解。一年后, 分别有 56% 和 53% 每周使用一次托珠单抗和每周使用一次托珠单抗的患者处于持续缓解状态, 相比之下, 该比例在接受安慰剂加泼尼松 26 周减量方案和泼尼松 52 周减量方案的患者中仅有 14% 和 18%^[23]。目前, 尚无关于接受托珠单抗治疗的患者所需的最小糖皮质激素剂量的证据。考虑到血沉和 CRP 常常不是接受托珠单抗治疗患者疾病活动的可靠监测指标, 因此应根据个体情况对激素减量策略进行个体化评估。试验结果表明, 最早可在 6 个月后停用激素。但是, 由于缺乏关于托珠单抗对血管损伤和其他并发症长期作用的数据, 这种治疗方案可能仅适用于使用糖皮质激素引起严重不良反应的患者。

几项研究 (尽管质量低于 GiACTA 试验) 表明, 甲氨蝶呤联合糖皮质激素, 在降低 GCA 患者复发次数方面可能有一定作用^[106]。荟萃分析汇总了 3 项 GCA 使用甲氨蝶呤试验数据, 结果表明甲氨蝶呤组在 48 周内首次和第二次复发风险均有所降低, 同时糖皮质激素累计使用量减少, 无激素治疗期间的缓解率升高^[123]。根据 EULAR 和 BSR 的建议, 甲氨蝶呤可替代托珠单抗作为 GCA 无激素治疗期间的药物^[107,117]。

2015 年 ACR/EULAR 对 PMR 的管理推荐中^[112], 建议甲氨蝶呤用于复发高危、难治性、需长期治疗, 以及有糖皮质激素相关不良反应的患者。该建议基于四项 RCT 的研究结论^[124]。其中一项 RCT 纳入了 62 例 PMR 患者, 发现糖皮质激素加甲氨蝶呤组治疗 76 周后, 激素停药率更高。然而, 但这项研究中尽管使用甲氨蝶呤的患者累积

糖皮质激素剂量较低^[125]，但6年随访中其激素相关不良事件的发生率却相似^[126]。其他三项试验产生了矛盾的结果，使用甲氨蝶呤无确切获益或结论不清。同时，这些研究在方法学上都有很大的局限性^[124]。

抗IL-6对PMR的治疗作用已在数项小型、开放性标签研究中进行了验证，研究持续时间为24至52周不等^[25, 26, 127-129]。总的来说，这些总共纳入了53例患者的研究表明，与单用糖皮质激素相比，抗IL-6治疗可能与降低激素用量和改善疾病复发率相关，尽管使用激素的患者症状缓解得似乎更快。其中三项研究评估了托珠单抗单药治疗^[26, 128, 129]。一项研究^[129]显示13例患者中有9例（69%）在1年内通过单药治疗实现缓解。在其他研究中，使用糖皮质激素似乎对于实现完全缓解是必要的^[26, 128]。目前，有一项sarilumab联用糖皮质激素与安慰剂联用糖皮质激素的RCT研究（NCT03600818）正在进行^[130]。

治疗逐渐减量和控制复发

2018年EULAR关于大血管炎管理的推荐中，建议接受糖皮质激素单药治疗的患者在治疗1年后每天泼尼松剂量 $\leq 5\text{mg}$ ，而在BSR指南中，目标是12~18个月后停用激素^[107, 117]。接受托珠单抗治疗的患者，糖皮质激素的减量可能更快（根据GiACTA研究，在26周内停用^[23]）。在激素单药治疗的患者中，通常需要超过1年时间才能实现激素低剂量维持。来自德国数据库的一项研究表明，确诊后18~24个月每天接受 $\leq 5\text{mg}$ 泼尼松治疗的GCA患者，三年后他们仍维持每天4~5mg的激素用量（参考文献^[131]）。

在罗切斯特流行病学计划的一项基于人群的初始队列研究中^[132]，与1980至2009年期间诊断的GCA患者相比，1950年至1979年之间被诊断的患者接受糖皮质激素的累积剂量更低，并且停药的可能性更高。作者认为，近代糖皮质激素剂量增加的趋势可能与人们对识别GCA及其并发症的意识增强，以及影像学的广泛使用有关，更多亚临床大血管炎患者被识别和发现^[132]。

GCA在激素减量和停药期间复发频繁。单用糖皮质激素的GCA患者中，半数至少复发一次^[133]。在GiACTA试验的第一年，糖皮质激素联用托珠单抗治疗的149例患者中有36例（占24%）出现复发，而接受糖皮质激素加安慰剂的101例患者中有59例（58%）病情复发^[46]。两组患者中，大部分发作都是在患者泼尼松剂量 $\leq 10\text{mg}$ 的情

况下出现的。然而，也分别有25%和22%的发作出现在泼尼松日剂量大于10mg时的联用托珠单抗组和安慰剂组。一年后，最初接受托珠单抗的149例患者中有117例临床缓解（79%），其中51例（44%）在接下来的2年中保持了临床缓解，在这51例患者中，有33例（65%）不再接受托珠单抗或糖皮质激素治疗。相比之下，在第52周时临床缓解，接受糖皮质激素加安慰剂治疗的67例患者中，共有38例（57%）在2年后仍处于缓解状态，这38例患者中有17例（45%）处于无治疗缓解状态^[24]。

针对托珠单抗的II期临床研究报告了相似的结果^[134]。20例接受了托珠单抗治疗且1年后实现无治疗缓解的患者中，有17例得到随访。这17例患者中有8例（47%）在平均6.3个月后病情复发（范围2~14），其中大多数出现在停用托珠单抗的前五个月^[135]。尽管有证据表明接受托珠单抗治疗的GCA患者缓解率更高，但目前仍不确定哪些患者更可能受益于托珠单抗，其使用时间以及能否有效预防血管结构损伤（例如动脉瘤）也尚不清楚。考虑到GiACTA试验中，糖皮质激素总使用量较低且病情缓解率较高，问题就在于抗IL-6治疗联用或不联用激素是否适用于所有GCA患者。在就此问题提出明确推荐之前，需要进行此问题的成本效益研究以及来自真实世界研究的长期安全性数据。

据估算，每100个PMR患者中每年约有31.5人出现病情复发，在起病之初几个月复发率更高^[136]。来自Olmsted县359例PMR患者的基于人群的研究报告中显示，达到泼尼松每日剂量 $< 5\text{mg}$ ，至少6个月的中位时间为1.44年（95% CI 1.36-1.62）^[136]。永久停用糖皮质激素的中位时间为5.95年（95% CI为3.37-8.88）。在一项关于PMR逐渐减量和终止治疗的综述中显示，由于不同文献中研究设计、患者选择和减量方式的不同，现有不同研究的结论存在很大异质性^[137]。总体而言，治疗2年后，大约一半的患者可以停用糖皮质激素，不同研究差异性很大（范围从24%到96%）^[137]。大约有1/5的患者需要接受超过4年的激素治疗^[137]。在Olmsted County研究中，只有58%的患者在10年后可以停用激素^[136]。该疾病的复发定义为停止治疗后症状和实验室异常的再次出现，其发生在10%至30%的患者中^[137]。在GCA和PMR中激素减量困难的其他原因还包括非炎症性疾病的恶化，例如肩部或髋部骨关节炎以及肾上腺功能不全。一项研究显示，接受糖皮质激素治疗超过5个月后，15%的PMR或GCA患者出现肾上

腺功能不全，只有部分患者在停用激素后恢复^[138]。

在 GCA 和 PMR 中，通常通过将激素的每日剂量增加至减量过程中最后的有效剂量^[107, 112, 117]，或每天加量 5~10 mg 来治疗复发，尤其是当患者服用低剂量糖皮质激素（例如泼尼松 <5 mg/天）。如果 GCA 严重复发（EULAR 将其定义为疾病活动性复发，加上局部缺血临床特征或具有进行性主动脉损害的活动性主动脉炎症证据；而 BSR 则定义为与缺血性表现相关的复发），则应增加糖皮质激素

至初始剂量（每天 40~60 mg 泼尼松）^[107, 117]。在 GCA 和 PMR 患者的长期随访中，通用的临床方案及管理方法见图 2。

达标治疗是否可行？

达标治疗是为了追求达到预期治疗目标。这种治疗方式需要定期监测病情活动度，并根据诸如病情缓解或低疾病活动度等预期目标调整治疗方案。尽管尚无 GCA 与 PMR 的达标治疗指南，但临床症状、血清学标记物以及影像学检查结果（目前认识到影像学缓解与血清学缓解并不一定完全一致）均是影响、指导治疗决策的可能因素^[139]，目前的治疗指南并不像其他血管炎一样包括诱导缓解和维持缓解的概念。然而，是否应该“不惜代价”的追求病情缓解或低疾病活动度，这对患者尤其是有显著治疗相关不良反应的患者来说，是否是合理目标还值得商榷。

本病与并发症的治疗

GCA 的长期并发症包括动脉扩张和动脉瘤。疾病本身、长期使用糖皮质激素、年龄以及动脉粥样硬化等并发症等因素共存，使评估 GCA 的血管病变充满挑战性。一定程度上，更多的 GCA 患者因使用糖皮质激素而非疾病本身出现并发症^[38]。

英国的一项回顾性研究分析了来自家庭实践中登记的 GCA 和 PMR 患者的数据^[140]，这些数据发现即使患者每天服用被认为可接受的安全剂量的 5mg 强的松，感染的风险仍有大幅度升高^[141]。然而这项研究并未对结果进行调整以避免混杂偏倚。而避免混在偏倚对得出结论极为重要，因为糖皮质激素的剂量与临床活动度有关，而病情活动度的增加同样会导致多种风湿性疾病的感染风险增加^[142-147]。

美国一项基于 2497 例 GCA 患者的分析显示^[19]，平均每个患者每年发生 0.43 例不良反应，其中白内障与骨质疏松是最常见的不良事件。而随糖皮质激素用量增加，骨相关不良事件、白内障、青光眼、肺炎及青光眼的发生增加^[19]。

早期的研究报道了 PMR 患者激素相关不良事件的高发生率，高达 65% 的患者至少经历过一种激素相关不良事件^[21]。一项 Meta 分析报告了 100 例风湿性多肌痛患者不良反应发生情况：14 例胃肠道不良事件；12 例心血管不良事件；12 例内分泌或代谢不良事件以及 11 例感染相关不良事件^[18]。然而，在该 meta 分析纳入的 4 例研究中，

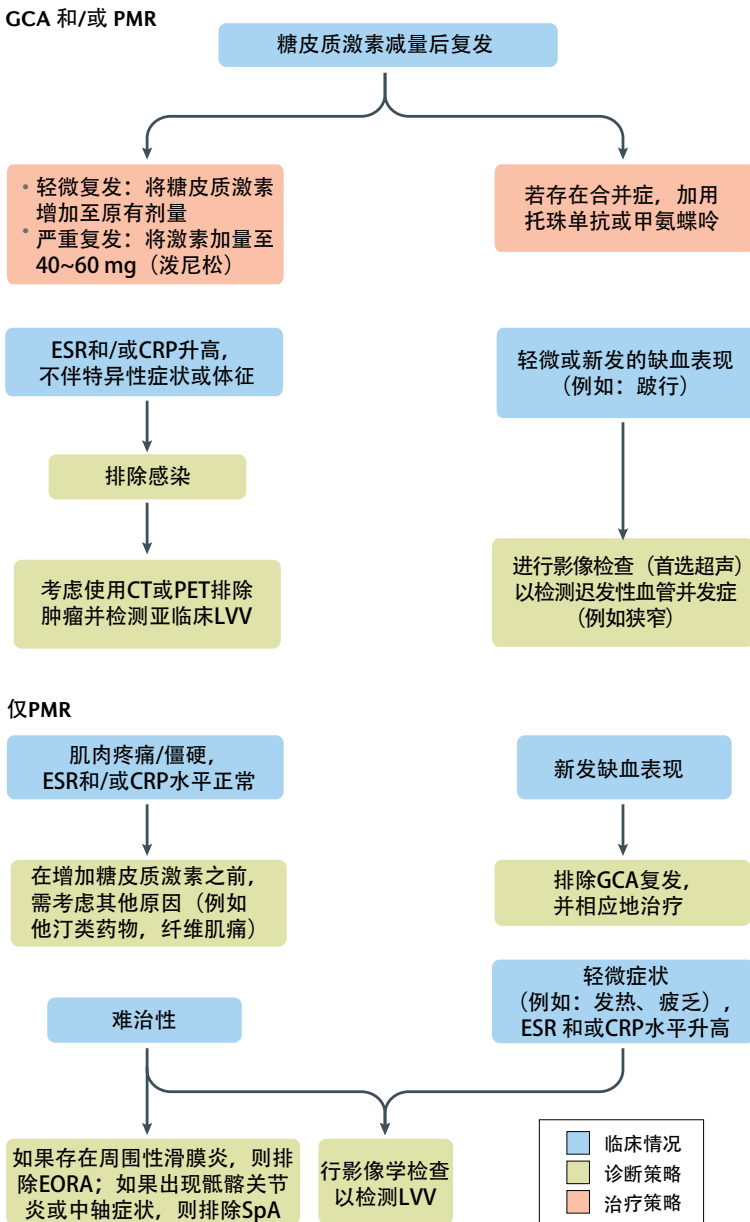


图 2 GCA 和 PMR 患者的长期随访中，通用的临床方案及管理方法。 流程图的上半部份适用于巨细胞动脉炎（GCA）和/或风湿性多肌痛（PMR）患者；下半部分仅针对 PMR 患者。严重复发定义为疾病活动度增加加上局部缺血临床证据或主动脉活动性炎症并伴有进行性主动脉损伤的证据。轻度复发定义为疾病活动度增加，不符合严重复发的标准^[117]。CRP，C 反应蛋白；EORA，老年型类风湿关节炎；ESR，红细胞沉降率；GC，糖皮质激素；LVV，大血管炎；SpA，脊柱关节炎；US，超声。

有3项发表于20年前,而激素相关不良事件的预防策略(如在使用非甾体抗炎药时同时使用质子泵抑制剂,筛查和治疗心血管危险因素或骨质疏松症)^[141,148]在那时还未使用。2018年一项针对GCA与PMR患者的系统性综述显示,新发糖尿病的在GCA与PMR中的累积发病率分别为13%(95%可信区间为9-17%)和6%(95%可信区间3-9%),高于该年龄组的预期发病率^[149]。

相比之下,一项Olmsted County基于人群的研究发现,除白内障外,PMR患者与随机选取的年龄和性别分布相似的非PMR患者相比,糖皮质激素相关不良事件的发生率更高^[136]。对于这项研究与既往研究结果的差异的解释还不清楚;慎重使用小剂量糖皮质激素,定期筛查和预防糖皮质激素相关的不良反应,使得糖皮质激素的使用从长远看是可接受的。长期使用糖皮质激素的并发症、预防措施以及管理策略均总结在表2中。糖皮质激素毒性指数可以帮助临床医生评估糖皮质激素长期治疗的风险与获益^[150]。

GCA患者发生动脉瘤的风险高于一般人群,特别是胸主动脉和主动脉夹层^[151-154],据文献报道,GCA患者发生动脉瘤的患病率为2~18%^[155,156]。患病率的差异可能与研究设计、动脉瘤定义、确诊方法(影像学与外科手术)以及研究对象不同相关。例如,一项对西班牙前瞻随访队列的研究发现,病灶(囊状或梭形动脉瘤)或弥漫性主动脉扩张(胸主动脉 $\geq 4\text{cm}$ 和腹主动脉 $\geq 3\text{cm}$)在对患者平均5.4年的随访中发生率为22.5%,若随访时间为8.7年,则发生率增加到33.3%^[30,31]。

在瑞典,胸主动脉瘤、夹层和破裂在男性中的总体发生率为每1000人每年0.16人,在女性中的总体发生率为每1000人每年0.09人^[157]。总的来说,GCA患者的胸主动脉瘤的估算发生率为1-10/1000人/年^[156]。平均7例GCA患者就会筛查出一例胸主动脉扩张或动脉瘤^[156]。

动脉瘤的发生发展与传统的动脉粥样硬化危险因素^[155,158,159]以及影像学评估的炎症有关^[160,161]。事实上,PETCT检测到FDG摄取的存在与随后的主动脉扩张有关^[160]。对549例GCA患者的回顾性分析发现,GCA临床征的出现与主动脉扩张呈负相关^[161],这一发现进一步支持了不同疾病特点的GCA存在多个重叠的临床模式的观点^[9,10]。组织学研究表明,GCA相关动脉瘤中随显著的是弹性纤维的紊乱,而活动性炎症的发现并不一致^[30,162]。然而,活动性主动脉炎的组织学证据似乎与主动脉夹层或破裂密切相关^[163]。法国大血管炎研究学组建议在确诊时

及诊断后每2~5年使用CT或MRI检查血管并发症,关于这个问题的证据有限,因此该建议主要基于专家共识^[164]。

PMR和亚临床血管炎最终是否会发展为动脉瘤尚不清楚。在350例PMR患者的队列中,有50例患者出现了胸主动脉瘤或动脉扩张,尽管他们与无此并发症的患者的心血管危险因素相同^[165]。

有报道称GCA患者发生心肌梗死、脑血管意外和周围血管病的风险增加^[166,167],这可能与血管疾病负担增加和GCA诊断前已存在的共病有关^[168]。虽然回顾性数据表明抗血小板或抗凝药物可能降低GCA患者的缺血事件的风险^[169,170],但并没有证据证明在诊断时将这些药物加入糖皮质激素中能够减少GCA相关并发症。因此,2018年更新的EULAR和BSR指南指出患者存在心血管疾病病史时推荐使用抗血小板或抗凝药物,而非为了治疗GCA本身^[107,117]。

对于PMR患者发生冠状动脉疾病^[171]和周围血管病^[172]风险的数据似乎存在争议:尽管有些研究报道指出PMR患者发生冠状动脉疾病和周围血管病的风险增加,但其他一些研究数据表面其风险与一般人群相当^[173,174]。因此PMR患者应根据个人风险接受个体化的心血管治疗。

GCA和PMR患者总体生存率似乎与一般人群相当^[155,175-178]。相较而言,存在血管并发症(如动脉瘤或夹层)的GCA患者死亡率显著升高^[31,154]。

结论

初发GCA是一种需要立即使用糖皮质激素治疗的急症,因该病可能造成失明、中风、动脉瘤或夹层等严重并发症。但在一定程度上,长程使用糖皮质激素所引起的并发症甚至比疾病本身更多,因此,GCA与PMR的长期管理需基于患者各自不同的特点,个体化评估包括治疗相关并发症和疾病相关并发症在内的危险因素。GCA与PMR的长期治疗应基于临床表现、患者主诉、血清学和影像学的综合评估,需要定期筛查和预防糖皮质激素相关不良事件。GCA疾病状态的定义与疾病活动度评分是该病临床管理与临床试验的重点研究领域。

影像学可能有助于临床医生监测疾病状态和损害。然而,关于应该在何时使用何种影像学的问题仍有待研究。当怀疑临床复发及炎症标志物升高时,影像学检查对评估疾病可能会有所帮助,同时,它还可用于监测血管损伤。对所有初诊GCA患者进行超声检查,必要时后续进行

表 2 糖皮质激素相关并发症及预防、筛查、治疗策略

并发症	预防	筛查	治疗
骨质疏松	抑制骨吸收药物和维生素 D; 锻炼; 戒烟; 饮食干预	BMI; 血清 PTH, 25-OH- 维生素 D; 白蛋白和血清钙水平; 骨密度扫描	抗吸收或合成代谢药物以及含 / 不含钙补充剂的维生素 D ^a
高血糖	锻炼; 饮食干预	BMI; 血清葡萄糖和 HbA _{1c}	加入激素助减剂以减少激素每日剂量; 降糖药
高血压	锻炼; 戒烟; 饮食干预	BMI; 监测血压 ^b	抗高血压药物; 加入激素助减剂以减少激素每日剂量;
血脂异常	锻炼; 戒烟; 饮食干预	血清总胆固醇, HDL-C, LDL-C 和甘油三酯的水平	降脂药 ^c
体重增加	锻炼; 饮食干预	BMI	加入激素助减剂以减少激素每日剂量; 对 PMR 患者可采用甲泼尼龙肌注 (与口服相比, 可能减少体重增加)
感染	疫苗; 戒烟	PPD 试验或 TB-IGRA ^d ; 肝炎血清学标志物检测 ^d	预防结核和传染性肝炎; 在严重感染下停用 DMARDs; 根据感染情况减少激素用量

HbA_{1c}, 血红蛋白 A1c; HDL-C, 高密度脂蛋白; TB-IGRA, 结核干扰素-γ 释放测定; LDL-C, 低密度脂蛋白; PMR, 风湿性多肌痛; PTH, 甲状旁腺激素。^a 根据当地情况。^b 根据患者的个人资料和当地指南, 进行家庭血压监测。^c 对于接受托珠单抗的患者需要特别注意其血脂的增加。^d 此类检查尤其应在接受大剂量糖皮质激素和 / 或其他 DMARDs (由于具有显著的免疫抑制作用) 的患者中进行。

MRI 或 PET-CT 检查, 其后每 2~3 年再次进行影像学评估, 是务实的血管并发症监测策略。但是, 这种方法不是基于证据的, 对于存在多种传统心血管危险因素的患者, 可能需要更频繁地筛查动脉瘤。对于 PMR 患者, 当疾病呈现难治性, 存在持续性炎症的临床或血清学表现时, 可以考虑使用 PET-CT 等影像学手段, 以筛查可能的大血管炎。

目前, 托珠单抗已获批治疗 GCA, 其有助于减少糖皮质激素的用量并实现无药物缓解。托珠单抗的使用仍然存疑: 是否所有患者或特定患者 (例如, 糖皮质激素相关不良事件的高风险患者) 从基线开始就应该使用, 还是仅对难治性患者或发生糖皮质激素相关不良反应时加用? 此外, 托珠单抗的使用时间也尚无定论。停用托珠单抗后,

仅有约 50% 的患者持续缓解, 不幸的是, 当前仍然缺乏良好的生物标志物来预测哪些患者可能在停药后复发。

GCA 和 PMR 的新型治疗方法正在不断发展。一项已经发表的 II 期研究, 探究了阿巴西普对 GCA 的治疗作用, 得到了可喜的结论^[179]。目前正在进行 IL-6 阻滞剂 sarilumab 治疗 GCA^[180] 和 PMR^[130] 的 III 期临床试验; JAK-1 抑制剂 upadacitinib^[181] 正在进行 GCA 的 III 期研究; baricitinib^[182], mavrilimumab^[183] 和 secukinumab^[184] 的 II 期研究也在 GCA 中进行。因此, GCA 和 PMR 未来的治疗是充满希望的, 期待在不久的将来有更多新的治疗选择用于控制疾病和减轻糖皮质激素带来的负担。

在线发表于 2020 年 8 月 5 日

参考文献

- Lawrence, R. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* **58**, 26–35 (2008).
- Crowson, C. S. & Matteson, E. L. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 253–256 (2017).
- Buttgereit, F., Dejaco, C., Matteson, E. L. & Dasgupta, B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA* **315**, 2442–2458 (2016).
- Cid, M. C. et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* **41**, 26–32 (1998).
- Liozon, E. et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am. J. Med.* **111**, 211–217 (2001).
- Salvarani, C. et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology* **48**, 250–253 (2008).
- Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A. & Zimmerman, B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am. J. Ophthalmol.* **125**, 521–526 (1998).
- Klein, R. G., Hunder, G. G., Stanson, A. W. & Sheps, S. G. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann. Intern. Med.* **83**, 806–812 (1975).
- Brack, A., Martinez-Taboada, V., Stanson, A., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* **42**, 311–317 (1999).
- Dejaco, C., Duftner, C., Buttgeret, F., Matteson, E. L. & Dasgupta, B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology* **56**, 506–515 (2017).
- Muratore, F. et al. Large-vessel dilatation in giant cell arteritis: a different subset of disease? *Arthritis Care Res.* **70**, 1406–1411 (2018).
- Helfgott, S. M. & Kievall, R. I. Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate. *Arthritis Rheum.* **39**, 304–307 (1996).
- Myklebust, G. & Gran, J. T. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br. J. Rheumatol.* **35**, 1161–1168 (1996).
- Cantini, F. et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin. Arthritis Rheum.* **30**, 17–24 (2000).
- Manzo, C., Milchert, M., Natale, M. & Brzosko, M. Polymyalgia rheumatica with normal values of both erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration at the time of diagnosis. *Rheumatology* **58**, 921–923 (2019).
- Proven, A., Gabriel, S. E., Orces, C., O’Fallon, W. M. & Hunder, G. G. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Care Res.* **49**, 703–708 (2003).
- Curtis, J. R. et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorti-

- coid use. *Arthritis Rheum.* **55**, 420–426 (2006).
18. Hoes, J. N., Jacobs, J. W. G., Verstappen, S. M. M., Bijlsma, J. W. J. & Van der Heijden, G. J. M. G. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1833–1838 (2009).
 19. Broder, M. S. et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: a claims-based analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 246–252 (2016).
 20. Buttgereit, F., Matteson, E. L., Dejaco, C. & Dasgupta, B. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, ii11–ii21 (2018).
 21. Gabriel, S. E., Sunku, J., Salvarani, C., O'Fallon, W. M. & Hunder, G. G. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* **40**, 1873–1878 (1997).
 22. Mazzantini, M. et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. *J. Rheumatol.* **39**, 552–557 (2012).
 23. Stone, J. H. et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 317–328 (2017).
 24. Stone, J. H. et al. Long-term outcome of tocilizumab for patients with giant cell arteritis: results from part 2 of a randomized controlled phase 3 trial [abstract 0808]. *Arthritis Rheumatol.* **71** (Suppl 10), 1389–1390 (2019).
 25. Lally, L., Forbess, L., Hatzis, C. & Spiera, R. Brief report: a prospective open-label phase ii trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 2550–2554 (2016).
 26. Devauchelle-Pensec, V. et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1506–1510 (2016).
 27. Patil, P. et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, S103–S106 (2015).
 28. Diamantopoulos, A. P., Haugeberg, G., Lindland, A. & Myklebust, G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology* **55**, 66–70 (2016).
 29. González-Gay, M. A. et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* **41**, 1497–1504 (1998).
 30. García-Martínez, A. et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Care Res.* **59**, 422–430 (2008).
 31. García-Martínez, A. et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1826–1832 (2014).
 32. Yamashita, H. et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod. Rheumatol.* **22**, 705–711 (2012).
 33. Salvarani, C. et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum.* **41**, 1221–1226 (1998).
 34. Ceccato, F. et al. Peripheral musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica. *J. Clin. Rheumatol.* **12**, 167–171 (2006).
 35. Hernández-Rodríguez, J. et al. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine* **86**, 233–241 (2007).
 36. Liozon, E. et al. Development of giant cell arteritis after treating polymyalgia or peripheral arthritis: a retrospective case-control study. *J. Rheumatol.* **45**, 678–685 (2018).
 37. Kermani, T. A. et al. The Birmingham vasculitis activity score as a measure of disease activity in patients with giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* **43**, 1078–1084 (2016).
 38. Kermani, T. A. et al. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, 322–328 (2018).
 39. Aydin, S. Z. et al. Update on outcome measure development in large-vessel vasculitis: report from OMERACT 2018. *J. Rheumatol.* **46**, 1198–1201 (2019).
 40. Sreih, A. G. et al. Development of a core set of outcome measures for large-vessel vasculitis: report from OMERACT 2016. *J. Rheumatol.* **44**, 1933–1937 (2017).
 41. Ehlers, L. et al. 2018 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 1160–1166 (2019).
 42. Leeb, B. F. & Bird, H. A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 1279–1283 (2004).
 43. Binard, A., Lefebvre, B., De Bandt, M., Berthelot, J.-M. & Saraux, A. Validity of the polymyalgia rheumatica activity score in primary care practice. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 541–545 (2009).
 44. Mackie, S. L. et al. The OMERACT core domain set for outcome measures for clinical trials in polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.* **44**, 1515–1521 (2017).
 45. Kermani, T. A. et al. Disease relapses among patients with giant cell arteritis: a prospective, longitudinal cohort study. *J. Rheumatol.* **42**, 1213–1217 (2015).
 46. Stone, J. H. et al. Glucocorticoid dosages and acute-phase reactant levels at giant cell arteritis flare in a randomized trial of tocilizumab. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 1329–1338 (2019).
 47. Salvarani, C. et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum.* **53**, 33–38 (2005).
 48. McCarthy, E. M. et al. Plasma fibrinogen along with patient-reported outcome measures enhances management of polymyalgia rheumatica: a prospective study. *J. Rheumatol.* **41**, 931–937 (2014).
 49. Prieto-González, S. et al. Serum osteopontin: a biomarker of disease activity and predictor of relapsing course in patients with giant cell arteritis. Potential clinical usefulness in tocilizumab-treated patients. *RMD Open* **3**, e000570 (2017).
 50. Foell, D. et al. Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis. *J. Pathol.* **204**, 311–316 (2004).
 51. Cid, M. C. et al. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatology* **45**, 1356–1363 (2006).
 52. van Sleen, Y. et al. Markers of angiogenesis and macrophage products for predicting disease course and monitoring vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology* **58**, 1383–1392 (2019).
 53. Inciarte-Mundo, J. et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology* **54**, 2239–2243 (2015).
 54. Springer, J. M. et al. Serum S100 proteins as a marker of disease activity in large vessel vasculitis. *J. Clin. Rheumatol.* **24**, 393–395 (2018).
 55. Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A. & Bottazzi, B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J. Clin. Immunol.* **28**, 1–13 (2008).
 56. Baldini, M. et al. Selective up-regulation of the soluble pattern-recognition receptor pentraxin 3 and of vascular endothelial growth factor in giant cell arteritis: Relevance for recent optic nerve ischemia. *Arthritis Rheum.* **64**, 854–865 (2012).
 57. Gloor, A. D. et al. Immuno-monitoring reveals an extended subclinical disease activity in tocilizumab-treated giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, 1795–1801 (2018).
 58. Pulsatelli, L. et al. Serum levels of long pentraxin PTX3 in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin. Exp. Rheumatol.* **28**, 756–758 (2010).
 59. van Sleen, Y. et al. Leukocyte dynamics reveal a persistent myeloid dominance in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Front. Immunol.* **10**, 1981 (2019).
 60. Dasgupta, B., Duke, O., Timms, A. M., Pitzalis, C. & Panayi, G. S. Selective depletion and activation of CD8+ lymphocytes from peripheral blood of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* **48**, 307–311 (1989).
 61. Boiardi, L. et al. CD8 lymphocyte subsets in active polymyalgia rheumatica: comparison with elderly-onset and adult rheumatoid arthritis and influence of prednisone therapy. *Br. J. Rheumatol.* **35**, 642–648 (1996).
 62. van der Geest, K. S. M. et al. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 1927–1938 (2014).
 63. Miyabe, C. et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 898–905 (2017).
 64. Samson, M. et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum.* **64**, 3788–3798 (2012).
 65. Dejaco, C. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 636–643 (2018).
 66. Huwart, A. et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging changes in patients with polymyalgia rheumatica treated by tocilizumab. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 11 (2018).
 67. Kaneko, K., Suematsu, E., Miyamura, T. & Ishioka, H. Differences of articular and extra-articular involvement in polymyalgia rheumatica: a comparison by whole-body FDG-PET/CT. *Mod. Rheumatol.* **30**, 358–364 (2020).
 68. Chrysidis, S. et al. Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT large vessel vasculitis ultrasound working group. *RMD Open* **4**, e000598 (2018).
 69. De Miguel, E. et al. Atherosclerosis as a potential pitfall in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, 318–321 (2018).
 70. Fernández, E. et al. OP0210 False positives of ultrasound in giant cell arteritis. Some diseases can also have halo sign. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), 181 (2019).
 71. Schmidt, W. A. The ultrasound halo sign of temporal arteries: is it always giant cell arteritis? *Rheumatology* **58**, 1898–1899 (2019).
 72. Bosch, P. et al. FRI0274 Ultrasound cut-off value for intima-media thickness of the axillary arteries in patients with chronic large-vessel giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), 817 (2019).
 73. Aschwanden, M. et al. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1356–1359 (2010).
 74. Monti, S. et al. The proposed role of ultrasound in the management of giant cell arteritis in routine clinical practice. *Rheumatology* **57**, 112–119 (2018).
 75. Aschwanden, M. et al. Vessel wall plasticity in large vessel giant cell arteritis: an ultrasound follow-up study. *Rheumatology* **58**, 792–797 (2019).
 76. Slart, R. H. J. A. et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, 1250–1269 (2018).
 77. Nielsen, B. D. et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG

- uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, 1119–1128 (2018).
78. Clifford, A. H. et al. Positron emission tomography/computerized tomography in newly diagnosed patients with giant cell arteritis who are taking glucocorticoids. *J. Rheumatol.* **44**, 1859–1866 (2017).
 79. Grayson, P. C. et al. 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 439–449 (2018).
 80. Blockmans, D. et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum.* **55**, 131–137 (2006).
 81. de Boysson, H. et al. Repetitive 18F-FDG-PET/CT in patients with large-vessel giant-cell arteritis and controlled disease. *Eur. J. Intern. Med.* **46**, 66–70 (2017).
 82. Martínez-Rodríguez, I. et al. 18 F-FDG PET/CT in the follow-up of large-vessel vasculitis: a study of 37 consecutive patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 530–537 (2018).
 83. Blockmans, D. et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology* **47**, 1179–1184 (2008).
 84. Allsop, C. J. & Gallagher, P. J. Temporal artery biopsy in giant-cell arteritis. A reappraisal. *Am. J. Surg. Pathol.* **5**, 317–323 (1981).
 85. Ashton-Key, M. & Gallagher, P. J. Surgical pathology of cranial arteritis and polymyalgia rheumatica. *Baillieres Clin. Rheumatol.* **5**, 387–404 (1991).
 86. Lie, J. T. Temporal artery biopsy diagnosis of giant cell arteritis: lessons from 1109 biopsies. *Anat. Pathol.* **1**, 69–97 (1996).
 87. Visvanathan, S. et al. Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis — a prospective longitudinal study. *Rheumatology* **50**, 2061–2070 (2011).
 88. Maleszewski, J. J. et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod. Pathol.* **30**, 788–796 (2017).
 89. Fauchald, P., Rygvold, O. & Oystese, B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Clinical and biopsy findings. *Ann. Intern. Med.* **77**, 845–852 (1972).
 90. Schönau, V., Roth, J., Englbrecht, M., Rech, J. & Schett, G. Does an 18F-FDG-PET/CT in patients with giant cell arteritis in clinical remission make sense? [abstract 2200]. *Arthritis Rheumatol.* **70** (Suppl. 9), 2425–2426 (2018).
 91. Banerjee, S. et al. Effect of treatment on imaging, clinical, and serologic assessments of disease activity in large-vessel vasculitis. *J. Rheumatol.* **47**, 99–107 (2020).
 92. Schönau, V. et al. THU0599 resolution of vascular inflammation in patients with giant cell arteritis receiving glucocorticoids, methotrexate or tocilizumab treatment-data from the Italian/German RIGA study. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), A591 (2019).
 93. Prieto-González, S. et al. Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. a prospective, longitudinal study. *Medicine* **94**, e486 (2015).
 94. Reichenbach, S. et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, 982–986 (2018).
 95. Both, M. et al. MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1030–1033 (2008).
 96. Quinn, K. A. et al. Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1165–1171 (2018).
 97. Einspieler, I. et al. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 1012–1024 (2015).
 98. Laurent, C. et al. PET/MRI in large-vessel vasculitis: clinical value for diagnosis and assessment of disease activity. *Sci. Rep.* **9**, 12388 (2019).
 99. Dasgupta, B. et al. Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European league against rheumatism/American college of rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 484–492 (2012).
 100. Jimenez-Palop, M. et al. Ultrasonographic monitoring of response to therapy in polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 879–882 (2010).
 101. Macchioni, P., Catanoso, M. G., Pipitone, N., Boiardi, L. & Salvarani, C. Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* **48**, 1566–1569 (2009).
 102. Camellino, D. & Cimmino, M. A. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology* **51**, 77–86 (2012).
 103. Blockmans, D. et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* **46**, 672–677 (2007).
 104. Palard-Novello, X. et al. Value of (18)F-FDG PET/CT for therapeutic assessment of patients with polymyalgia rheumatica receiving tocilizumab as first-line treatment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **43**, 773–779 (2016).
 105. Mackie, S. L. et al. Accuracy of musculoskeletal imaging for the diagnosis of polymyalgia rheumatica: systematic review. *RMD Open* **1**, e000100 (2015).
 106. Monti, S. et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open* **5**, e001003 (2019).
 107. Mackie, S. L. et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology* **59**, e1–e23 (2020).
 108. Hocevar, A. et al. Do early diagnosis and glucocorticoid treatment decrease the risk of permanent visual loss and early relapses in giant cell arteritis. *Medicine* **95**, e3210 (2016).
 109. Restuccia, G. et al. Flares in biopsy-proven giant cell arteritis in northern Italy: characteristics and predictors in a long-term follow-up study. *Medicine* **95**, e3524 (2016).
 110. Unizony, S. et al. FRI0261 Risk factors for treatment failure in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab plus prednisone versus prednisone alone. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), 810 (2019).
 111. Dumont, A. et al. Factors associated with relapse and dependence on glucocorticoids in giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* **47**, 108–116 (2020).
 112. Dejaco, C. et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1799–1807 (2015).
 113. Hayashi, K. et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in polymyalgia rheumatica: characteristics determined from cluster analysis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **11**, 1759720X1986482 (2019).
 114. Cimmino, M. A., Zampogna, G. & Parodi, M. Is FDG-PET useful in the evaluation of steroid-resistant PMR patients? *Rheumatology* **47**, 926–927 (2008).
 115. Prieto-Peña, D. et al. Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin. Arthritis Rheum.* **48**, 720–727 (2019).
 116. Miceli, M. C. et al. Baseline shoulder ultrasonography is not a predictive marker of response to glucocorticoids in patients with polymyalgia rheumatica: A 12-month followup study. *J. Rheumatol.* **44**, 241–247 (2017).
 117. Hellmich, B. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 19–30 (2020).
 118. Buttgerit, F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat. Rev. Rheumatol.* **16**, 239–246 (2020).
 119. Mazlumzadeh, M. et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* **54**, 3310–3318 (2006).
 120. Chevalet, P. et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J. Rheumatol.* **27**, 1484–1491 (2000).
 121. Matteson, E. L. et al. Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.* **39**, 795–803 (2012).
 122. Dasgupta, B., Dolan, A. L., Panayi, G. S. & Fernandes, L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* **37**, 189–195 (1998).
 123. Mahr, A. D. et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* **56**, 2789–2797 (2007).
 124. Dejaco, C. et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systematic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1808–1817 (2015).
 125. Caporali, R. et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **141**, 493–500 (2004).
 126. Cimmino, M. A. et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, 395–400 (2008).
 127. Toussirot, É., Martin, A., Soubrier, M., Redeker, S. & Régent, A. Rapid and sustained response to tocilizumab in patients with polymyalgia rheumatica resistant or intolerant to glucocorticoids: a multicenter open-label study. *J. Rheumatol.* **43**, 249–250 (2016).
 128. Camellino, D., Soldano, S., Cutolo, M. & Cimmino, M. A. Dissecting the inflammatory response in polymyalgia rheumatica: the relative role of IL-6 and its inhibition. *Rheumatol. Int.* **38**, 1699–1704 (2018).
 129. Chino, K. et al. Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: a prospective, single-center, open-label study. *Int. J. Rheum. Dis.* **22**, 2151–2157 (2019).
 130. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600818> (2020).
 131. Albrecht, K. et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol. Int.* **38**, 569–577 (2018).
 132. Chandran, A. et al. Glucocorticoid usage in giant cell arteritis over six decades (1950 to 2009). *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, S98–S102 (2015).
 133. Mainbourg, S. et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* **72**, 838–849 (2019).
 134. Villiger, P. M. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **387**, 1921–1927 (2016).
 135. Adler, S. et al. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology* **58**, 1639–1643 (2019).
 136. Shbeeb, I., Challah, D., Raheel, S., Crowson, C. S. & Matteson, E. L. Comparable rates of glucocorticoid-associated adverse events in patients with polymyalgia

- rheumatica and comorbidities in the general population. *Arthritis Care Res.* **70**, 643–647 (2018).
137. Muratore, F., Pipitone, N., Hunder, G. G. & Salvareni, C. Discontinuation of therapies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, S86–S92 (2013).
 138. Borresen, S. W. et al. Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis-prevalence and clinical approach. *Rheumatology* <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa011> (2020).
 139. Camellino, D., Dejaco, C., Buttgerit, F. & Matteson, E. L. Treat to target: a valid concept for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **45**, 549–567 (2019).
 140. Wu, J., Keeley, A., Mallen, C., Morgan, A. W. & Pujades-Rodriguez, M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *CMAJ* **191**, E680–E688 (2019).
 141. Strehl, C. et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 952–957 (2016).
 142. Au, K. et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 785–791 (2011).
 143. Ritchlin, C. T. et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol.* **3**, 52 (2019).
 144. Danza, A. & Ruiz-Irastorza, G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* **22**, 1286–1294 (2013).
 145. Pimentel-Quiroz, V. R. et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus* **28**, 1101–1110 (2019).
 146. Yoo, J., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y.-B. & Lee, S.-W. Birmingham vasculitis activity and chest manifestation at diagnosis can predict hospitalised infection in ANCA-associated vasculitis. *Clin. Rheumatol.* **37**, 2133–2141 (2018).
 147. Garcia-Vives, E., Segarra-Medrano, A., Martinez-Valle, F., Agraz, I. & Solans-Laque, R. Prevalence and risk factors for major infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: influence on the disease outcome. *J. Rheumatol.* **47**, 407–414 (2020).
 148. Duru, N. et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1905–1913 (2013).
 149. Lai, L. Y. H., Harris, E., West, R. M. & Mackie, S. L. Association between glucocorticoid therapy and incidence of diabetes mellitus in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* **4**, e000521 (2018).
 150. Miloslavsky, E. M. et al. Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 543–546 (2017).
 151. Sproul, E. E. & Hawthorne, J. J. Chronic diffuse mesoarteritis: report of two cases of unusual type. *Am. J. Pathol.* **13**, 311–323.4 (1937).
 152. Harrison, C. V. Giant-cell or temporal arteritis: a review. *J. Clin. Pathol.* **1**, 197–211 (1948).
 153. Harris, M. Dissecting aneurysm of the aorta due to giant cell arteritis. *Br. Heart J.* **30**, 840–844 (1968).
 154. Kermani, T. A. et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1989–1994 (2013).
 155. Nuenninghoff, D. M., Hunder, G. G., Christianson, T. J. H., McClelland, R. L. & Matteson, E. L. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* **48**, 3522–3531 (2003).
 156. Mackie, S. L., Hensor, E. M. A., Morgan, A. W. & Pease, C. T. Should I send my patient with previous giant cell arteritis for imaging of the thoracic aorta? A systematic literature review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 143–148 (2014).
 157. Olsson, C., Thelin, S., Sta'hle, E., Ekblom, A. & Granath, F. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation* **114**, 2611–2618 (2006).
 158. Gonzalez-Gay, M. A. et al. Biopsy-proven giant cell arteritis patients with coronary artery disease have increased risk of aortic aneurysmal disease and arterial thrombosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, S94 (2013).
 159. Robson, J. C. et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 129–135 (2015).
 160. de Boysson, H. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the risk of subsequent aortic complications in giant-cell arteritis. A multicenter cohort of 130 patients. *Medicine* **95**, e3851 (2016).
 161. de Boysson, H. et al. Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients. *Autoimmun. Rev.* **17**, 391–398 (2018).
 162. Evans, J. M., O'Fallon, W. M. & Hunder, G. G. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann. Intern. Med.* **122**, 502–507 (1995).
 163. Kermani, T. A. et al. Predictors of dissection in aortic aneurysms from giant cell arteritis. *J. Clin. Rheumatol.* **22**, 184–187 (2016).
 164. Biennu, B. et al. Management of giant cell arteritis: recommendations of the French study group for large vessel vasculitis (GEFA). *Rev. Med. Interne* **37**, 154–165 (2016).
 165. Marin Zucaro, N. et al. Development of thoracic aortic aneurysms in patients with polymyalgia rheumatica: underdiagnosed giant cell arteritis? [abstract 816]. *Arthritis Rheumatol.* **70** (Suppl. 9), 897–898 (2018).
 166. Tomasson, G. et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* **160**, 73–80 (2014).
 167. Robson, J. C. et al. Which patients with giant cell arteritis will develop cardiovascular or cerebrovascular disease? A clinical practice research datalink study. *J. Rheumatol.* **43**, 1085–1092 (2016).
 168. Li, L., Neogi, T. & Jick, S. Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK clinical practice research datalink. *Rheumatology* **56**, 753–762 (2017).
 169. Neshar, G. et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* **50**, 1332–1337 (2004).
 170. Lee, M. S., Smith, S. D., Galor, A. & Hoffman, G. S. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* **54**, 3306–3309 (2006).
 171. Ungrprasert, P., Koster, M. J., Warrington, K. J. & Matteson, E. L. Polymyalgia rheumatica and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol. Int.* **37**, 143–149 (2017).
 172. Hancock, A. T., Mallen, C. D., Belcher, J. & Hider, S. L. Association between polymyalgia rheumatica and vascular disease: a systematic review. *Arthritis Care Res.* **64**, 1301–1305 (2012).
 173. Pujades-Rodriguez, M. et al. Associations between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases. *Heart* **102**, 383–389 (2016).
 174. Kobayashi, D. et al. Incidence of cardiovascular events in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis amongst an Asian population: propensity score matched cohort study. *Int. J. Rheum. Dis.* **21**, 1314–1321 (2018).
 175. Matteson, E. L., Gold, K. N., Bloch, D. A. & Hunder, G. G. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am. J. Med.* **100**, 193–196 (1996).
 176. Hill, C. L. et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 513–519 (2017).
 177. Brekke, L. K. et al. Survival and death causes of patients with giant cell arteritis in Western Norway 1972–2012: a retrospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **21**, 154 (2019).
 178. Raheel, S., Shbeeb, I., Crowson, C. S. & Matteson, E. L. Epidemiology of polymyalgia rheumatica 2000–2014 and examination of incidence and survival trends over 45 years: a population-based study. *Arthritis Care Res.* **69**, 1282–1285 (2017).
 179. Langford, C. A. et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4lg) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 837–845 (2017).
 180. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600805> (2020).
 181. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725202> (2020).
 182. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03026504> (2020).
 183. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03827018> (2020).
 184. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03765788> (2020).
 185. Pulsatelli, L. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, S102–S110 (2017).
 186. Berger, C. T., Rebholz-Chaves, B., Recher, M., Manigold, T. & Daikeler, T. Serial IL-6 measurements in patients with tocilizumab-treated large-vessel vasculitis detect infections and may predict early relapses. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 1012–1014 (2019).
 187. Samson, M. & Bonnotte, B. Analysis of IL-6 measurement in patients with GCA treated with tocilizumab should consider concomitant treatment with prednisone. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, e102 (2019).
 188. van der Geest, K. S. M. et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* **54**, 1397–1402 (2015).
 189. Pulsatelli, L. et al. Serum interleukin-6 receptor in polymyalgia rheumatica: a potential marker of relapse/recurrence risk. *Arthritis Rheum.* **59**, 1147–1154 (2008).
 190. Brun, J. G., Madland, T. M., Gran, J. T. & Myklebust, G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand. J. Rheumatol.* **34**, 125–128 (2005).
 191. Sundholm, J. K. M., Pettersson, T., Paetau, A., Alback, A. & Sarkola, T. Diagnostic performance and utility of very high-resolution ultrasonography in diagnosing giant cell arteritis of the temporal artery. *Rheumatol. Adv. Pract.* **3**, rkz018 (2019).

作者贡献

D.C. and C.D. researched data for the article. D.C., E.L.M., F. B. and C.D. wrote the article. All authors made a substantial contribution to discussion of content and reviewed or edited the manuscript before submission.

利益冲突

D.C. has received consultancy and speaker fees from AbbVie, Celgene, Janssen-Cilag, Lilly, Mylan, Novartis and Sanofi. E.L.M. was a site investigator for the GACTA study and is a contributor and section editor for UpToDate. F.B. has received consultancy and speaker fees as well as research grants from Mundipharma, Horizon and Roche/Chugai. C.D. has received consultancy and speaker fees from AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi and UCB, and a research grant from Celgene.

审稿人信息

Nature Reviews Rheumatology thanks Maria Cid, Peter Greyson, Francesco Muratore and Kim Heang Ly for their contribution to the peer review of this work.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

补充资料

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0458-5>.

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 杨航 (四川大学华西医院)

审校: 刘毅 (四川大学华西医院)

数字化医疗技术：风湿病学的机遇与挑战

Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology

Daniel H. Solomon¹✉和 Robert S. Rudin²

¹Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

²RAND Corporation, Boston, MA, USA.

✉email: Dsolomon@bwh.harvard.edu

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0461-x>

摘要：过去十年间，风湿病学在数字化医疗技术方面取得了巨大的创新，包括电子健康记录、虚拟就诊、移动医疗、可穿戴技术、数字疗法、人工智能和机器学习。这些技术日益普及，为改善包括就诊数据、疾病结局、患者依从性和研究在内的风湿病学重要领域方面提供了机会。然而，尽管数字化医疗技术在某些领域有所发展，特别是对非医疗保健消费者而言，但数字化医疗技术并未从根本上改变风湿病医疗服务的提供方式。这篇综述讨论了在风湿病领域改进数字化医疗技术应用的关键障碍和机遇。关键主题包括智能设计、语音支持和整合电子患者报告结局。智能设计包括通过焦点小组、用户测试会议和原型评估与最终用户（包括患者和临床医生）进行积极互动。使用语音助手启用语音功能对于帮助关节炎患者有效使用智能手机应用程序可能至关重要，并且可能促进患者接触多种技术。追踪许多风湿性疾病需要经常监测患者报告结局。目前的做法只是偶尔收集这些信息，而且很少在两次就诊之间。数字化医疗技术可以使患者报告结局为适时面对面就诊提供信息，并改善对目标治疗策略的应用。然而，数字化医疗技术的最佳实践标准尚不存在。为了实现数字化医疗技术在风湿病学方面的潜能，风湿病学专业人员需要更多地参与技术设计过程中的上游工作，并发挥领导作用，以有效地将新工具纳入临床医疗应用中。

2020年类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）的治疗方法比比皆是，但是提供高质量的医疗服务仍然是个挑战。RA患者通常很难遇到风湿病专家，即使找到临床医生，也很难根据他们的疾病活动度选择合适的治疗方法以达到疾病缓解。患者在两次就诊间会有疾病发作，但临床医生并没有注意到，而且患者常常感到疾病控制了他们，而不是疾病得到控制。获取可靠的信息、知识丰富的医护人员和有效的药物治疗是许多RA患者和其他风湿病患者的主要问题。

数字化医疗技术（digital health technologies, DHTs）有潜力解决这些问题，并能提高RA医疗的质量。数字医疗涵盖了一系列迅速发展的技术，以及当前和未来风湿病中各种有趣的应用。在这篇综述文章中，我们描述了数字医疗的总体概况及其在风湿病经典实例RA中的应用。DHTs包括电子健康记录（electronic health record, EHR）、虚拟就诊、移动医疗、可穿戴技术、数字疗法以及人工智能和机器学习（AI/ML）。总体而言，许多挑战限制了DHTs的快速发展，特别是在风湿病领域，因此在本综述中我们还介绍了加速DHTs的开发和应用以支持风湿病医疗的一些关键障碍和机遇。我们专注于RA是因为它是一种常见的风湿性疾病，有完善的治疗方案作为可衡量的基准，例如，“目标治疗策略”是一个被广泛接受的RA治疗范例。

DHTs 在风湿病中的应用

DHTs的领域广泛、相互依存且发展迅速（图1）。在本节中，我们介绍了DHTs的六种主要类型：EHR、虚拟就诊、移动医疗应用程序、可穿戴技术、数字疗法和AI/ML。

电子健康记录。EHR，也称为电子病历，是2020年大多数临床医生和患者熟悉的DHT形式。它几乎可以与所有其他DHTs进行交互。许多电子病历中的次优设计特征导致临床医生感到大为挫败^[1,2]，但是电子病历在帮助管理诸如RA等慢性疾病方面有巨大的潜力。

全球各地都在使用许多电子病历系统。电子病历的基本组成包括问题列表、药物列表、就诊记录和实验室文件^[3]。其他功能通常会扩充这些基本组件，例如电子处方、订单输入、计费功能、临床决策支持（例如，药物相互作用的警报或者关于检测或治疗的提醒）、医疗服务提供者之间以及患者与提供者之间的安全和私密通信，以及对放射学报告和/或图像的访问。

电子病历已成为临床记录保存的标准做法，也可在医疗保健机构的数字健康领域发挥核心作用。首先，电子病历可以用作临床决策支持的工具，是一种利用逻辑来识别临床信息模式并为患者管理提出建议的过程^[4]。在一些电子病历中，临床决策支持以最佳实践警报的形式出现。患

要点

- 数字化医疗技术 (DHT) 在改善风湿病医疗方面具有巨大潜力, 但迄今为止这种潜力很大程度上未得到实现。
- 电子健康记录、虚拟就诊、移动医疗、可穿戴技术、数字疗法、人工智能和机器学习都可以单独或结合起来, 重塑风湿病学实践
- 在开发数字化风湿病学工具时, 需要更多地使用以用户为中心的设计, 这将促进电子患者报告结局成为风湿病诊疗的基石。
- 由于风湿病患者经常用手困难, 因此语音支持技术在该领域可能特别关键。
- 风湿病学专业人员更加共同努力地参与 DHTs 的开发和实施, 可以更快、更有效地实现获益。

者数据 (例如人口统计学特征、临床信息和实验室结果) 会引起 EHR 显示信息, 提醒临床医生患者需要进行检查、治疗或后续随访流程。

来自美国的研究人员制定了一项临床决策支持规则, 使用最佳实践警报来提醒临床医生, 如果患者正在使用免疫抑制剂并在流感季节就诊, 则应该接种流感疫苗; 这种最佳实践警报使该人群的流感疫苗接种率从 47% 增加到 65%^[5]。临床决策支持工具已经用于许多其他应用, 例如提醒临床医生在患者使用 TNF 拮抗剂之前应进行结核病检测^[6]。但是人们担心, EHRs 中内置的警报过多会导致所谓警报疲劳的问题^[7], 即接收的警报越来越多, 临床医生可能越来越不接受警报。

其次, EHRs 可用于组织和整合来自其他数字源的信息, 包括可穿戴设备和应用程序, 如下所述。虽然整合多个来源的数据似乎很简单, 但它却带来了许多挑战, 包括在软件应用程序中共享不同的技术格式和含义、隐私问题和管理问题。临床和管理数据的某些类型技术格式已由一个称为“卫生信息交换标准” (Health Level Seven, HL7) 的组织标准化^[8]。在过去的 5~8 年中, HL7 开发了一种称为快速医疗保健互操作性资源 (Fast Healthcare Interoperability Resources, FHIR) 的新标准, 通过使开发人员更轻松、更灵活地进行交换, 极有希望促进医疗保健应用程序之间的数据交换^[9]。这些标准将使 EHRs 更容易地在一系列 DHTs 之间交换信息, 并有可能促进 DHTs 的发展和传播。

隐私和管理问题是将 DHTs 数据整合到 EHRs 的主要障碍。在美国, 《健康保险便携性和责任法案》制定了规则, 管理“受规范主体”收集的健康数据的使用, 其中包括医疗保健提供者^[10], 但不包括“未涉及实体” (例如许多数字医疗应用程序和穿戴式设备) 收集的数据。在欧盟于

2018 年 5 月生效的《通用数据保护规则》为健康数据提供了保护, 而不论实体为何^[11]。美国的卫生系统正在发展管理结构, 以决定允许哪些第三方应用程序访问其 EHRs 以及如何确保它们遵守隐私法^[12]。然而, 在没有明确的判例之前, 许多时间和精力都花在了与律师辩论这些问题上。

第三, EHRs 使患者更容易通过患者门户查看自己的数据。典型的患者门户网站使患者能够查看他们的病历, 安排预约并向他们的医疗提供者发送信息。这些功能可以帮助患者投入到他们的诊疗中, 并且广受欢迎, 一些卫生系统的采用率高达 79%^[13]。事实表明, 允许患者查看医生的病历有助于他们更好地管理自己的医疗, 并且可以提高药物依从性^[14]。

最后, EHR 可以为典型的临床就诊过程中收集更系统和更容易编码的数据集提供重要机会。例如, 在电子病历系统记录对侏儒患者的关节查体, 在就诊记录中使用标准化疾病活动度评分 [例如, 患者指标数据常规评估 3(RAPID3)、疾病活动度评分 (DAS) 和临床疾病活动度指数 (CDAI)]。许多实践已经开发出了收集这些数据并将其整合到 EHRs 中的系统, 有些人在患者在家或候诊室时, 使用该应用程序收集患者报告结局 (patient reported outcomes, PROs)^[15]。

出于研究或报告的目的, 从 EHRs 中提取一些标准化量表, 其中有两个与风湿病有关的例子值得一提。美国风湿病学会有效性信息系统 (American College of Rheumatology Informatics System for Effectiveness, RISE) 登记处是一个显示研究和报告用途潜力的系统^[16]。RISE 已被医疗提供者向健康保险公司报告标准化信息^[16], 也用于进行大规模基于人口的研究^[17]。RISE 不是应用程序也不是 EHR; 相反, 它是一个有组织的协议, 用于从电子资源中提取数据, 并创建可用于医疗保险、质量改进和研究的报告。在英国, RA 远程监控 (Remote Monitoring of RA, REMORA) 智能手机应用程序已将数据整合到 EHR 中, 以收集符合研究目的的 PROs, 详见下文^[18]。尽管结构化数据更可取, 但是通过文本挖掘的方法, 非结构化数据也变得可用。创建标准化的核心数据集还将增强互操作性。

虚拟就诊。许多国家的医疗保健系统都增加了虚拟就诊, 患者实际上可以通过多个访问点获得医疗服务。患者可以在有或没有视频辅助的情况下就诊, 有时还包括来自移动医疗应用程序或可穿戴设备的辅助数据。发展最快



图 1 类风湿关节炎相关的数字化医疗技术概述。 每项技术对类风湿关节炎的潜在影响被列为要点。

的可能是通过电话或视频直接访问患者^[19]。在这种情况下，患者向以前通常没有互动过的医疗服务提供者寻求治疗，因此医疗服务提供者不一定能够查阅他们的病史。这些服务类型用于治疗常见的低敏锐度疾病，如上呼吸道感染^[20]。更复杂和长期的临床需求则被转介给常规医疗服务提供者。这种就诊方式的一个主要问题是虽然患者可以增加获得医疗服务的机会，但由于其便利性而提高了医疗保健的利用率和费用支出。一项研究发现，88%的直接面向患者的虚拟就诊代表了新的使用率，而不是就诊于其他医疗服务提供者^[21]。一些医疗保健系统为普通患者提供类似的虚拟服务，其附加优势是虚拟服务提供者可以访问患者的病历^[22]。现在，许多医疗保健系统和第三方供应商都提供电子就诊，患者填写结构性问卷，临床医生查看患者的反应并制定治疗计划；虚拟就诊通常在 12~48 小时内异步发生^[23]。通过患者门户（本质上是嵌入在 EHRs 中的安全电子邮件系统）在患者及其常规临床医生之间发送的消息是另一种虚拟医疗形式，在某种程度上可以代替亲自就诊。

美国人口较少的地区很少或根本没有从事风湿病医生，这意味着患者接受风湿病治疗的机会有限^[24]。可能由于这些就诊问题，风湿病的虚拟就诊增长迅速，也许比其

他形式的 DHT 增长得更快^[25]。但是虚拟就诊仍未普及，与面对面就诊相比，其有效性尚缺乏研究。2017 年，一项系统的文献综述分析了 20 项使用远程医疗来诊断和 / 或治疗炎性和 / 或自身免疫性风湿病的研究数据，其中 1 项随机对照试验和 19 项观察性研究；这些研究主要来自美国和欧洲^[25]。大多数报告描述了视频电话会议技术，而一些报告描述了电话咨询。作者得出的结论是，没有足够的结果信息可得出虚拟就诊有效性的强有力的结论^[25]。

大多数风湿病专家通过电话医学或电子邮件提供某种形式的虚拟医疗，诸如结构化问卷和穿戴式活动追踪器在将来可能会在患者诊疗中发挥更大的作用。关节查体很难（或不可能）虚拟进行，但对于病情稳定的患者进行随访治疗可能有效。虽然一些预定的面对面就诊可能是虚拟进行的，但是卫生系统和临床医生在将虚拟就诊整合到任何专业的工作流程中时都遇到了困难。此外，一些临床医生将亲自访问视作为确保患者遵守实验室监测和药物治疗依从性的一种方法。尽管不特定于虚拟就诊，但能够分享不同提供者使用不同 EHR 系统进行虚拟就诊时收集到的信息，是医疗保健系统必须克服的一个挑战。

移动医疗。 在过去的十年中，广泛使用互联网连接的移动设备被广泛认为对未来的医疗保健服务具有深远的影响。智能手机的普及率已达到美国人口的 81%，且仍在不断增长^[26]，包括无家可归人群在内的所有年龄段和族裔群体，智能手机的使用率都很高^[27]。目前存在成千上万个移动医疗应用程序，而且每天有更多的应用程序可以使用^[28]。其中许多程序容易下载并且相对易于使用，但是很少有人严格评估过它们对临床结局的影响，并且很少提供患者与临床医生之间的接口。尽管针对 RA 开发了许多移动医疗应用程序，但一篇综述文章发现大多数与风湿病和肌肉骨骼疾病相关的应用程序开发过程并不充分，因为没有涉及患者或医疗保健提供者^[29]。另一个担忧是，移动医疗应用程序只帮助那些技术熟练的患者，从而加剧医疗服务的差距^[30]。然而这种担忧尚未得到证明，应用程序实际上可以通过帮助向原本没能接受治疗的患者提供服务而缩小差距^[31]。即使智能手机得到了广泛的应用，但健康素养或计算能力低的患者可能也无法从移动医疗应用程序的功能中获益。因此，关注应用程序的设计方面对于提高实用性、依从性以及最终改善临床结局至关重要。

患者能够使用移动医疗应用程序追踪自己的健康数

方框 1 移动医疗应用程序指南涵盖的主题

App 可操作性

指移动医疗 app 的安装、加载和运行方式是否提供了良好的用户体验

App 隐私

指移动医疗 app 对用户信息的保护，例如受保护的健康信息；评估 app 是否完全符合适用的规则、法规和法律

App 安全性

指 app 保护用户信息免受外部威胁（包括对数据完整性、机密性和系统弹性的威胁）的能力

App 内容

指 app 内容的准确性和新近度；包括是否已在正式结果研究中研究过应用的性能，是否已使用可靠的数据源填充应用以及内容是否保持最新

App 可用性

指 app 的安全性和易用性；应该评估应用程序的五个关键品质：学习能力、效率、记忆性、错误预防和用户满意度。

美国医学协会和 Xcertia（一个非营利性行业协会）制定的应用指南^[32]。

据，了解病情并基于地理位置（例如流感暴发）和使用模式（例如，夜间使用和失眠）来发现潜在的健康问题。移动医疗应用程序有时可以整合到各种穿戴式（或家庭监控）设备中，并具有其他功能，例如向患者反馈心率或睡眠方式。移动医疗应用程序的标准正在演变，最初的指导方针是由美国医学协会发起的一个非营利性行业协会 Xcertia 制定的^[32]。这些指南涵盖了移动医疗应用程序的一些关键领域，包括隐私、安全、内容和实用性（方框 1）。

两项针对 RA 的移动医疗应用程序的系统综述发现，大约有 20 种此类应用程序提供了症状追踪（并不总是经过验证的工具）、教育信息以及在线社区的链接^[33,34]。表 1 显示了一些流行的 RA 应用程序的选定功能。两项系统综述均得出结论，此类应用程序存在很大的改进空间：在 RA 中，更广泛地讲，缺少临床上与患者护理整合的面向患者的应用程序，这为将来的工作提供了机会。此外，几乎没有对这些应用程序进行严格地测试，但我们预计将来会发布更多的试用版。

可穿戴技术。可穿戴技术包括多种设备，包括计步器、睡眠监护仪和 ActiGraph 监测仪，它们可以嵌入智能手机、智能手表和其他独立设备中。尽管这种技术可能具有很大的潜力，但它在 RA 中很少受到关注。第一项可穿戴技术是开发于 20 世纪 60 年代的动态心电图监测仪^[35]，至今仍用于对心电图进行远程监护。现在大多数可穿戴技术的设计都很简单，可以让患者在日常生活中使用，而且经常使

用无线技术将信息传输到智能手机等设备上。许多可穿戴技术的数据可以整合到病历中，方便将这些信息作为临床决策的一部分^[36]。然而，主要的挑战是将这些信息提炼成有意义、与临床决策相关的信息。许多临床医生和卫生保健系统正在对这些信息进行试验，以促进诸如体育活动和睡眠模式等行为的改变^[37]。

尽管针对 RA 的可穿戴技术的经验很少，但确实存在有关可穿戴技术和减肥的数据，而减肥是下肢关节炎多种治疗方式中的关键部分^[38]。一些用于监测超重和肥胖人群身体活动的穿戴设备的试验，已经提高了减肥效果，但其他研究未发现这一结果^[38-40]。研究结果的差异表明，使用佩戴式技术进行简单的监测并不能普遍改变健康行为。

我们并未意识到 RA 专用的可穿戴技术（例如关节温度计），但是体育锻炼监测仪的应用可能有助于临床医生尝试激励患者增加体育锻炼^[41]。创造性使用可穿戴技术展示了其在 RA 中的潜力。在法国进行的一项针对 RA 和中轴型脊柱关节炎患者的研究中，患者使用了一种可穿戴设备，该设备可通过计数器来评估体育锻炼^[42]。每周对病情复发进行自我评估，并使用机器学习（machine learning, ML）算法分析有关身体活动和复发的数据。ML 生成的模型可准确预测病情复发（平均敏感度为 96%，平均特异度为 97%），这表明简单的可穿戴设备（如计步器）有可能提供对患者、医疗保健提供者和研究人员有用的疾病活动信息。需要进一步地开发和试验以制定最佳实践，从而在不增加医疗专业人员负担的情况下，以改善结局的方式将这些技术应用于医疗。

数字疗法。数字疗法是 DHT 的一种新形式，它包括基于证据的数字产品，直接向患者提供软件生成的治疗干预。它们可用于预防、管理或治疗疾病（如 RA）或症状（如疼痛）。数字疗法可以是应用程序的形式，也可以是向医务人员传输信息的可穿戴设备。数字化治疗产品传输的信息不仅仅集中于药物依从性、疾病诊断或远程医疗，而且可以包含患者症状或实验室结果的信息，使患者和临床医生能够更有效地管理治疗。这些产品必须结合高级临床验证、可用性测试和数据安全性；有些产品是独立的（单一疗法），而其他的则直接支持联合治疗。

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）必须批准数字疗法，并通过器械和辐射健康中心（Center for Devices and Radiological Health, CDRH）

建立了监管机构。CDRH 参与颁布了《软件作为医疗器械》(Software as a Medical Device, SaMD) 的指南^[43], 该指南是 FDA 如何看待数字疗法的基础文件。审批和监督系统不断完善中。关键要素包括以下内容: 能体现出数字医疗开发人员优质和卓越文化的预认证水平; SaMD 风险标准在数字疗法中的应用; 通过 510 (k) 提交上市前数据, 最后由 FDA 审查^[43]。

2018 年底, FDA 批准了第一批数字疗法产品, 其中之一是 reSET-O, 这是一款旨在治疗阿片类药物使用障碍的应用程序^[44]。该应用程序的开发人员进行了一项随机临床试验, 涉及 170 例寻求阿片类药物使用障碍治疗的患者, 他们被随机分配到常规治疗组或常规治疗联合数字疗法应用程序 (reSET-O) 组^[45]。该应用程序追踪了患者对阿片类药物治疗的依从性。与常规治疗组相比, 接受 reSET-O 治疗的患者较少退出治疗, 但两组间的临床结局没有差异, 且不良反应相似。基于这一信息, reSET-O 被批准用于其预期用途 (即减少药物滥用障碍治疗中途退出), 但其在减少阿片类药物依赖方面的临床疗效仍有待证明。reSET-O 由一家制药公司推出, 处方医生将处方发送到该应用程序的患者服务中心。其他几款 FDA 批准的数字疗法应用程序包括一款糖尿病应用程序, 使患者将智能手机与持续血糖监测设备相连^[46], 还有一款设备带有内置传感器, 可以确定慢性阻塞性肺疾病和 / 或哮喘患者使用吸入器进行治疗的时机^[47]。这种吸入器传感装置将信息发送到应用程序, 使患者能够跟踪吸入器的使用情况。

几家数字疗法公司正在研究疼痛相关管理技术^[48], 但我们目前不知道有任何针对 RA 的数字治疗产品的试验。人们可能会认为, RA (或其他风湿性疾病) 的数字疗法可

以通过提醒、患者教育和 PROs 的结合来帮助提高药物依从性。

人工智能和机器学习。人工智能 (artificial intelligence, AI) 是计算机科学的一个分支, 机器表现出类似于人类智能的能力。尽管几十年来一直试图将 AI 应用于医疗保健, 但其对医疗保健服务实践的影响一直不大。近年来人们对 AI 的热情不断高涨, 部分原因是机器学习 (machine learning, ML)。它是人工智能的一种类型, 使系统能够从数据中而不是通过显式程序进行学习, 已被证明在某些临床应用领域具有潜力, 比如从视网膜图像识别中糖尿病视网膜病变^[49]。AI/ML 目前是一个活跃的研究和发展领域, 其应用包括诊断、疾病预测、风险分层、监测、从电子病历或其他来源识别相关数据, 以及自动化诊疗 (例如医疗保健聊天机器人)^[50]。尽管付出了巨大的努力, 但由于缺乏现实世界的评估, 迄今为止 AI/ML 被描述为“期望值很高, 但数据和证据相对较少”^[51,52]。在真实的医疗保健世界中实施 AI/ML 的一个挑战是, 围绕保健产品的法规在设计时没有考虑到 AI/ML。FDA 正在探索新的 AI/ML 监管模式 (即 SaMD), 最近发布了一份讨论文件, 描述了一种可能的方法框架^[43]。2017 年, 欧洲药品管理局发布了充分利用大数据的建议^[53]。

AI/ML 在风湿病学的许多方面具有应用潜力, 并已在多项研究中得到应用^[54]。一项研究使用一致性聚类分析来确定 RA 患者不同基因表型的亚组, 目的是生成一种组织学特征评分算法来预测高、低和混合炎症亚型^[55]。另一项研究基于疾病诊断后两年内获得的人口统计学和临床变量, 应用 AI/ML 预测 RA 患者的死亡率, 特异性为 80%,

表 1 类风湿关节炎的精选移动医疗应用

名称	苹果或安卓	可用年份	点评 ^a	目标	供医疗提供者或患者可用	ePROs	EHR 整合	发表的评价
myVectra	两者	2012	110	帮助患者追踪疾病和症状	两者	关节计数	无	无
ArthritisPower	两者	2014	48	帮助患者追踪疾病和症状	两者	疼痛、RAPID3、患者整体评估	无	无
TRACK+ RE-ACT3	两者	2012	131	帮助患者追踪疾病、活动和症状	两者	疼痛	无	无
cliexa-RA	两者	2017	31	帮助患者追踪疾病、用药依从性和症状	两者	RAPID3	无	无
RheumaHelper	两者	2012	311	疾病活动度计算器	仅供支持者	无	无	无
myRAteam	两者	2015	87	社会网络和支持	仅患者	无	无	无

ePRO, 电子患者报告结局; EHR, 电子健康记录; ^a 显示了截至 2019 年 11 月 1 日在苹果和安卓应用商店中列出的点评数量。

但敏感性很低^[56]。第三项研究显示，在两家机构的患者下次风湿病临床随访中，使用结构化 EHR 数据预测 RA 疾病活动度的模型具有良好的性能^[57]。这些类型的工具目前还处于初级阶段，但有潜力提供治疗选择。我们不知道任何关于 AI/ML 在典型的风湿病临床实践中的实际研究；目前这些模式被用于研究设置。2019 年的一项综述发现，风湿病领域的 AI/ML 研究使用了一系列数据源（包括临床、生物学和放射学数据），最常用的人工智能分析数据的方法是人工神经网络^[58]。针对风湿病学应用 AI/ML 的研究指南已经发布^[59]。AI/ML 应用程序所面临的一个普遍挑战是，它们受到开发和使用数据质量的限制。目前的 EHR 数据质量参差不齐^[60]。我们认为，努力改善 EHR 用户界面以促进更高质量的数据可能是提高 AI/ML 性能的最有效途径。

DHTs 在 RA 之外的应用

目前正在为系统性红斑狼疮 (SLE) 患者开发智能手机应用程序^[61]。这些应用程序主要关注患者（例如症状追踪），而不是加强患者和临床医生之间的沟通。然而，这些应用程序的试用版还没有发布。一项针对 SLE 应用程序的广泛审查发现，高质量的应用程序寥寥无几，而且均没有经过严格测试^[62]。在风湿病领域，很少有应用程序被严格测试过。

一项研究调查了 EHR 支持的改善痛风诊疗的工作^[63]。该干预措施为临床医生、药剂师和营养师提供了相同的 EHR 信息，包括药物治疗、实验室结果和就诊说明^[64]。在小规模的概念验证研究中，72% 的患者达到了血清尿酸目标值；然而，该研究没有纳入对照组，这限制了对该结果的解释^[63]。骨关节炎领域至少已经开发出一个数字健康平台，将活动监测与症状评估和功能量表结合起来^[64]。然而，目前还没有正式测试公布。

克服 DHTs 的障碍

有人可能会问，为什么很多 DHTs 没有在医疗保健领域得到更快的应用。前面提到的数字疗法的监管障碍构成了主要障碍，但报销障碍也同样存在—保险公司会为有可能改善结局的 DHTs 买单吗？一些保险公司和雇主确实会支付糖尿病领域的 DHTs，由美国医疗保险和医疗补助服务中心推动的基于价值的支付安排旨在激励医疗提供者采用任何可以提高测量质量和降低成本的技术^[65]。然而，即使有这样的激励措施，四个关键障碍（技术设计不佳、

缺乏临床整合、隐私问题和依从性差）也可能会大大延迟 DHTs 在风湿病中的应用。解决这些障碍的潜在方法包括智能设计、使用电子 PROs (ePROs)、修改数据共享法律以及使用语音技术（表 2）。

智能设计。 不同于制药和其他与医疗有关的技术，DHT 是通过不断调整和迭代开发的过程发展起来的。大多数类型软件的最初版本往往是概念验证原型，而不是用户友好的产品。例如，早期的消费类软件产品需要使用命令提示，而且很难导航^[66]。随着时间的推移，软件开发人员采用了以用户为中心的设计原则，其中包括设计过程的每一步都征求最终用户的意见^[67]。以用户为中心的设计涉及到一个反复的过程，即分析用户遇到的根本问题、开发解决方案的模型、测试解决方案，并根据产品能否很好地满足用户的需求来评估产品^[68]。迄今为止，以用户为中心的设计是大多数消费者软件开发实践的一部分^[69]。

然而在数字医疗领域，开发者和用户之间仍然存在隔阂^[70]，许多为患者和临床医生开发的软件只涉及很少的用户输入。因此，许多医生对他们的 EHRs 不满意^[1]。研究表明，许多 EHRs 供应商没有遵循基本的可用性原则^[71]，对移动医疗应用程序的评估显示可用性较差^[72]。此外，如同其他领域一样，在临床诊疗中优化 DHTs 通常需要改变工作流程，而不是使基于纸张的工作流程自动化。

与其他疾病一样，风湿病诊疗可能只有在开发者与患者和医疗保健提供者密切合作，并采用以用户为中心的设计原则的情况下，才能通过数字技术而得到改善。2019 年欧洲风湿联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 的一篇文章提出了几项指导应用程序设计的建议，支持以用户为中心的设计，并指出“风湿和肌肉骨骼疾病 (rheumatic and musculoskeletal diseases, RMDs) 患者和相关医疗保健提供者应参与自我管理应用程序的设计、开发和验证”^[73]。风湿病患者有着独特的生理和认知需求，然而只有经过专门研究才能考虑到这些需求。同样地，风湿病学专家有不同于其他专家的实践模式。最具创新性和实用性的解决方案将来自于患者和医疗提供者共同设计的技术。一些研究调查了以用户为中心的设计原则和可用性评估开发的数字风湿病学工具（例如，设计用于追踪 RA 症状的移动医疗应用程序）^[74]。但是，关于大多数数字风湿病学工具所使用的设计过程的信息相对较少，因此在设计过程中吸取的教训可能没有记录在案，而且设计的严格

表 2 克服数字化医疗技术的挑战

主要概念	描述	阻碍
智能设计	了解最终用户(例如,患者和医疗提供者)的需求;根据终端用户的意见开发 DHT;迭代设计过程	开发者、医疗保健提供者和/或医疗保健系统误以为他们最了解情况
语音支持	将语音功能整合到 DHT 中;例如支持语音功能的应用程序,以便患者和/或医疗提供者能够使用语音功能;语音助手(例如 Siri 或 Alexa)可以帮助患者使用 DHT	隐私问题,如《健康保险便携性和责任法案》;医学术语造成了语音交互的障碍
ePROs	ePROs 是风湿病学中大多数疾病活动度评分的组成部分;通过 ePRO 的电子手段而无需进行面对面就诊就能定期获得取信息的能力使其成为非常有吸引力的工具	ePROs 没有很好地整合到健康记录中

DHT, 数字化医疗技术; ePROs, 电子患者报告结局。

程度也不得而知^[73]。如果不能正确设计 DHTs 和基于 DHT 的干预措施,可能会导致不采用或早期放弃该技术。

电子患者报告结局。 PROs 在风湿病诊疗中起着核心作用。PROs 是标准化疾病活动度评分的组成部分,如 RAPID3^[75] 和 CDAI^[76], 健康评估问卷也是衡量自我报告功能状态的重要标准^[77]。完全依赖患者报告的疾病活动度指标(如 RAPID3)与金标准(如 DAS)仅有一定的相关性^[75]。

然而,通过电子手段无需面对面就诊就能定期获得疾病活动信息,这使 ePROs 成为整合到 DHTs 中的一个非常有吸引力的工具。此外,ePROs 可以通过 EHR 融入到临床工作流程中,从而帮助 DHTs 应用到临床诊疗。

多项研究表明,患者愿意以电子方式追踪疾病活动数据。在美国一个学术医疗中心进行的一系列焦点小组调查显示,患者愿意使用移动医疗应用程序进行 ePRO 报告^[78]。在 RA 患者对智能手机应用程序进行疾病监测依从性的研究中,我们发现尽管患者对智能手机应用程序中每日问卷的依从性很高(6 个月研究的中位数为 81.6%,第一个月的依从性最高)^[79],但患者希望将这些数据整合到临床工作流程中。大多数 ePRO 应用程序都是在医疗保健系统外部开发的(例如,由应用程序开发者开发),因此没有很好地整合到临床工作流程中。将 ePROs 纳入临床工作流程是为 RA 患者提供以患者为中心的诊疗的主要障碍。尽管确实存在患者会随着时间的流逝对应用程序失去兴趣的风险,但我们发现,以患者为中心的设计可提供干预措施的基础,为患者带来的好处(例如帮助他们决定何时联系医生,更加了解自身的症状并感觉与医生更加亲密),值得填写调查问卷时,可以提高患者的依从性^[80]。

REMORA 研究调查了一款英国开发的移动医疗智能手机应用程序,该应用程序收集 ePRO 数据并将其传输

到 EHR^[18]。REMORA 应用程序是由国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)的风湿病专家与风湿病患者合作开发的。REMORA 已在 20 位患者中进行了先导测试,并且三个月内坚持每日 ePRO 报告超过 90%。临床诊疗的初步测试表明,ePRO 可以融入到临床医疗。当风湿病专家获得 ePRO 数据时,患者也感到能够更好地参与会诊。

数据共享法律法规。 如果 DHTs 技术没纳入健康数据(如 EHRs 中的储存数据),那么 DHTs 对患者的价值是有限的。然而,目前患者很难以数字形式从他们的医生那里获得电子病历。美国的法规要求医疗保健提供者和 EHR 供应商使患者更容易将数据下载到应用程序中^[81]。在欧盟,《一般数据保护条例》加强了患者获取数据的权利^[82,83]。然而,尚不清楚这些法律法规的变更是否足以促进医疗保健提供者使用数字医疗工具。可能需要额外的法律来平衡患者能够访问其健康数据,同时保护这些数据免遭未经授权或不必要的访问。

语音支持。 语音技术正在迅速发展,有可能提高 DHTs 用户的依从性,比如智能手机软件。我们现在可以和汽车、冰箱、供暖系统和电视机对话。具有语音功能的 DHTs 也在增加。语音听写系统长期以来一直被医生使用,启用语音记录系统现在可以记录部分面对面患者的就诊过程,使医生能够更准确、更容易地创建患者就诊的书面记录。像 Suki 和 HelloRache 这样的系统承诺使用人工智能将医生与患者的对话提炼到他们的医疗记录甚至治疗计划中。以这种方式设计的治疗方案可能基于临床医生已知的偏好,甚至是实践指南。

语音支持可能对使用 DHTs(如移动医疗应用程序)的患者最有用。虚拟助手(例如 Siri 和 Alexa 等)可以作为语

音工具,使患者更容易地与移动医疗应用程序进行交流^[84]。语音支持的支持者认为,与使用需要输入的触摸屏相比,患者在使用语音时能更容易、更自由地与数字技术互动^[85]。数字语音交流可以变得更像典型的人类交流,使患者能够与DHT进行舒适地交流;至少理论是这样,来自风湿病学以外的一些证据(例如健康和健身)表明可能是这种情况^[86]。语音支持的一个例证是梅奥诊所急救应用程序,作为获取急救信息的简单工具,它使患者能够使用语音与应用程序交流。

如前所述,我们调查了RA患者是否坚持使用一个非语音应用程序进行疾病监测,该应用程序最初是由布莱根妇女医院的研究人员使用医院认可的移动医疗平台开发的^[79]。这款应用专注于ePROs,患者和提供者都认为它很有用,并具有高度的患者依从性^[79]。在对使用该应用程序的RA患者的出访访谈和焦点小组讨论中,许多患有严重手部疾病的患者要求语音支持,以减少在触摸屏上使用移动医疗应用程序的障碍(D.H.S,未发表的文章)。许多患者希望通过语音交流来报告他们的疾病信息,并承认他们在应用程序上可能比对他们的临床医生更诚实(D.H.S,未发表的文章)。

启用语音DHT另一个潜在的好处是利用患者的声音作为生物标志物。来自神经退行性疾病的数据表明,使用具有语音功能的DHT对患者的声音进行短时记录,能够相对准确地诊断阿尔茨海默病^[87]、帕金森病^[88],甚至可能是抑郁症^[89]。虽然抑郁症在RA患者中很常见^[90],但我们尚未进行任何将声音作为RA生物标志物的尝试。

DHTs正在启用语音支持,但挑战比比皆是。首先,并不是所有的患者都可以在家或智能手机上使用语音助手。其次,隐私倡导者对语音助手存在许多担忧^[91]:一旦将个人健康信息输入这些设备,隐私问题就会放大,问题不胜枚举。谁在倾听这些交流?对话是否被无意记录和使用?这些设备安全吗?最后,一些可以使用具有语音功能设备的患者不愿将其用于获取天气预报或收听广播外的任何其他操作^[92]。

展望未来

DHTs将如何影响医疗保健服务中的风湿病学的未来?在未来几十年,RA患者和他们的临床医生将会有怎样的经历?由于症状对风湿性疾病的管理至关重要,我们预计有朝一日,标准治疗将涉及患者使用移动医疗应用程序来

追踪他们的日常或每周的症状,包括疼痛、功能和疲劳。我们预计这些ePRO数据将通过EHR提供给他们的临床医生,AI/ML算法将处理这些数据并识别有问题的模式,如ePROs中的疼痛趋势恶化。嵌入智能手机(或可穿戴设备)中的活动记录仪(ActiGraphs)或计步器可以帮助识别患者何时病情发作。这些信息可用于确定何时需要进行虚拟就诊或面对面就诊。基于ePRO数据、实验室结果和查体,AI/ML可以帮助临床医生确定患者何时达到治疗目标,并根据成千上万其他患者的数据推荐具体的用药变更。我们还认为,可以开发出一种数字疗法来帮助患者了解何时达到目标疾病活动度。

许多障碍阻碍了DHTs在医学领域中的广泛应用。设计这些技术很困难,如何使它们对患者、临床医生和医疗保健系统有用是一个巨大的挑战^[84]。这些DHTs的目的必须明确,并且必须采用以用户为中心的设计原则。语音支持可能会成为许多DHTs的一部分,以提高其实用性和后续的依从性。开发DHTs的监管结构仍在演变之中。消费者已经对其中的许多技术感兴趣,基于价值的医疗支付模式正在增长,但是报销模式尚未确定。这些问题的答案将有助于DHT的发展。

DHTs可能在不同的患者场景中有用。无法坚持服药的患者可以通过短信或智能手机应用程序得到提醒。此外,可以使用AI/ML算法搜索用药记录,从而提醒临床医生有关药物依从性差的情况。DHT可能辅助的另一种情况是出现未确诊症状的患者。虚拟就诊的实用性可能帮助风湿病医生判断患者为急需关注的系统性风湿病与非紧急治疗的退行性关节炎的可能性。该门户网站将询问一些问题,以确定风湿病医生的访问是否有帮助。使用基于AI的算法,门户网站可能会建议通过视频链接进行虚拟就诊,使临床医生能够记录病史,并观察关节活动范围及关节肿胀的查体情况。如果临床医生在虚拟就诊期间观察到关节活动受限、残疾或相关症状,AI提供的决策可以帮助确定是否有必要转诊至风湿病医生。

结论

随着技术的进步,整合DHTs在未来也许会变得越来越可行(图2),并促成形成新的临床实践模型。然而,目前还没有实现这些技术的最佳实践。一些研究小组正在努力将风湿病的DHTs融入临床诊疗中,但这种努力缺乏更大的结构,资金机会有限。我们不知道风湿病学家为改善

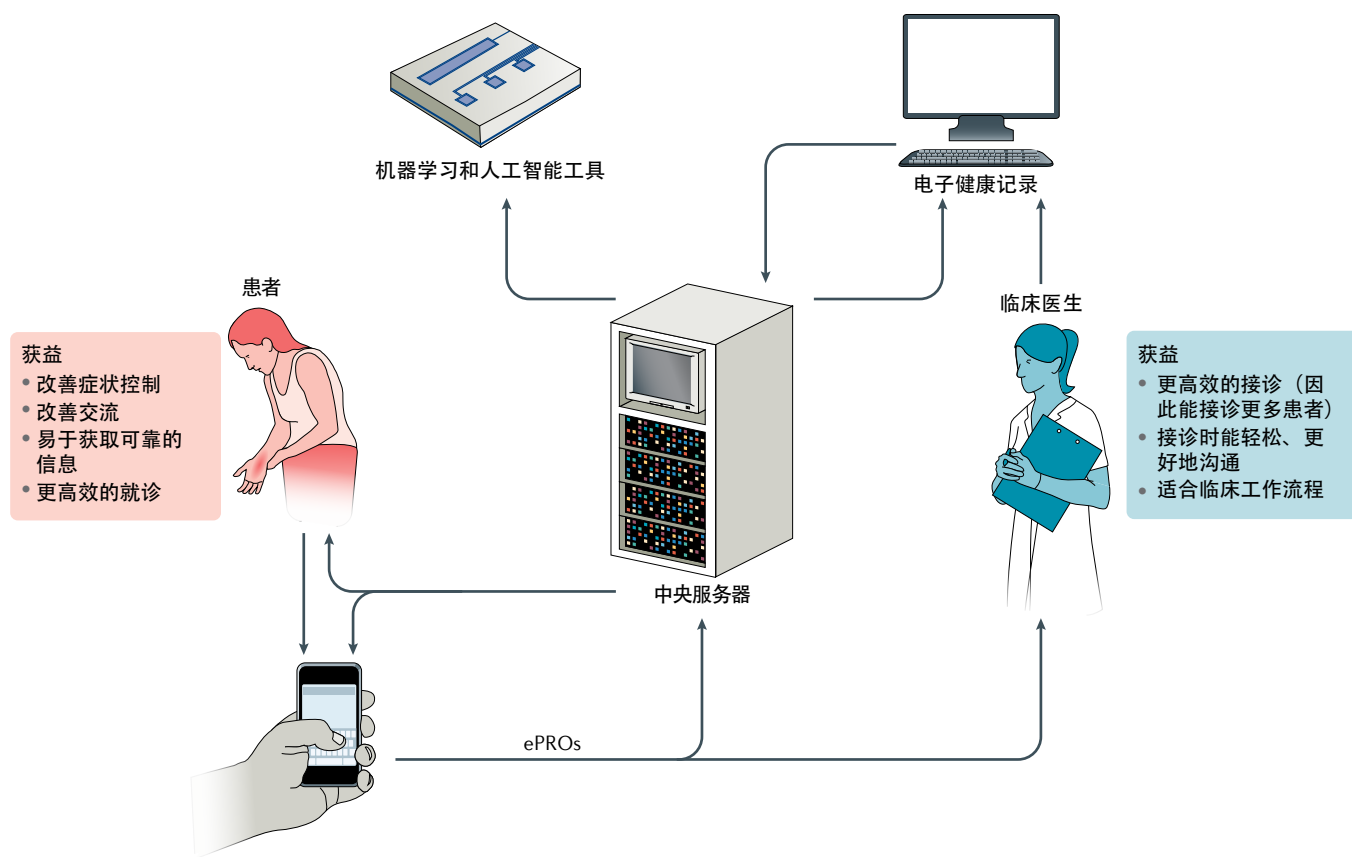


图2 数字化医疗技术健康技术整合系统在未来风湿病临床中的应用。患者将使用带有或没有语音功能的智能手机应用程序向临床医生报告症状，可以通过电子健康记录 (EHR) 作为电子患者报告结局 (ePROs) 的形式进行报告。来自 EHR 和其他数据源的信息将整合在一个集中式安全的服务器环境中。机器学习和人工智能算法将根据数据运行，以协助临床医生进行诊断、预后评估、治疗选择和监测。

EHR 用户界面以促进数据获取而做出的共同努力，从而为 AI/ML 应用程序提供更好的数据。风湿病学家应该共同考虑、开发和测试这些技术如何发展他们的实践以改善医疗。目前，包括安全问题在内的主要障碍阻碍了 DHTs 的成功实施。以用户为中心的设计，适当地结合语音和应用 AI/ML 可以增强对 DHTs 的理解，并帮助推进风湿病医疗水

平远远超过今天。有必要成立一个专门致力于推进最佳实践的联盟，同时增加开发有用的工具和基于 DHT 干预措施的研究资金。如果没有风湿病专业人员的重大参与，有发展前景的 DHT 似乎只能在该患者诊疗领域中产生微弱的影响。

在线发表于 2020 年 7 月 24 日

临床决策支持

卫生信息技术中使用的支持系统，旨在为临床医生提供有关临床问题的决策支持。通常涉及访问电子病历中的信息（例如，实验室检查、诊断、药物、过敏史和疫苗接种记录），其逻辑基于医学指南。

最佳实践警报

许多电子病历中使用的一种临床决策支持，结果以警报的形式显示

给临床医生。

《健康保险便携性和责任法案》

美国政府于 1996 年签署的一项法案，旨在指定适当的医疗保健信息流。具体规定了应如何维护和保护个人身份信息，以防止欺诈和盗窃。

参考文献

- Friedberg, M. W. et al. Factors affecting physician professional satisfaction and their implications for patient care, health systems, and health policy. *Rand Health Q.* **3**, 1 (2014).
- Arndt, B. G. et al. Tethered to the EHR: primary care physician workload assessment using EHR event log data and time-motion observations. *Ann. Fam. Med.* **15**, 419–426 (2017).
- Keyhani, S. et al. Electronic health record components and the quality of care. *Med. Care* **46**, 1267–1272 (2008).
- Gross, P. A. & Bates, D. W. A pragmatic approach to implementing best practices for clinical decision support systems in computerized provider order entry systems. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **14**, 25–28 (2007).
- Ledwith, L. J., Harrington, T. M., Ayoub, W. T., Sartorius, J. A. & Newman, E. D. Improved influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology patients taking immunosuppressants using an electronic health record best practice alert. *Arthritis Rheum.* **61**, 1505–1510 (2009).
- Schmajuk, G. & Yazdany, J. Leveraging the electronic health record to improve quality and safety in rheumatology. *Rheumatol. Int.* **37**, 1603–1610 (2017).
- Ancker, J. S. et al. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **17**, 36 (2017).
- Orgun, B. & Vu, J. HL7 ontology and mobile agents for interoperability in heterogeneous medical information systems. *Comput. Biol. Med.* **36**, 817–836 (2006).
- Warner, J. L. et al. Temporal phenome analysis of a

- large electronic health record cohort enables identification of hospital-acquired complications. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **20**, e281–e287 (2013).
10. Gostin, L. O. & Nass, S. Reforming the HIPAA privacy rule: safeguarding privacy and promoting research. *JAMA* **301**, 1373–1375 (2009).
 11. Bari, L. & O'Neill, D. P. Rethinking patient data privacy in the era of digital health. *Health Affairs* <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20191210.216658/full/> (2019).
 12. Bowman, S. Impact of electronic health record systems on information integrity: quality and safety implications. *Perspect. Health Inf. Manage.* **10**, 1c (2013).
 13. Tai-Seale, M. et al. Technology-enabled consumer engagement: promising practices at four health care delivery organizations. *Health Aff.* **38**, 383–390 (2019).
 14. Delbanco, T. et al. Inviting patients to read their doctors' notes: a quasi-experimental study and a look ahead. *Ann. Intern. Med.* **157**, 461–470 (2012).
 15. Wu, A. W., Kharrazi, H., Boulware, L. E. & Snyder, C. F. Measure once, cut twice—adding patient-reported outcome measures to the electronic health record for comparative effectiveness research. *J. Clin. Epidemiol.* **66**, S12–S20 (2013).
 16. Yazdany, J. et al. Rheumatology informatics system for effectiveness: a national informatics-enabled registry for quality improvement. *Arthritis Care Res.* **68**, 1866–1873 (2016).
 17. Tonner, C., Schmajuk, G. & Yazdany, J. A new era of quality measurement in rheumatology: electronic clinical quality measures and national registries. *Curr. Opin. Rheumatol.* **29**, 131–137 (2017).
 18. Austin, L. et al. Providing 'the bigger picture': benefits and feasibility of integrating remote monitoring from smartphones into the electronic health record. *Rheumatology* **59**, 367–378 (2020).
 19. Jain, T., Lu, R. J. & Mehrotra, A. Prescriptions on demand: the growth of direct-to-consumer telemedicine companies. *JAMA* **322**, 925–926 (2019).
 20. Tan, L. F., Mason, N. & Gonzaga, W. J. Virtual visits for upper respiratory tract infections in adults associated with positive outcome in a Cox model. *Telemed. J. E. Health* **23**, 200–204 (2017).
 21. Ashwood, J. S., Mehrotra, A., Cowling, D. & Uscher-Pines, L. Direct-to-consumer telehealth may increase access to care but does not decrease spending. *Health Aff.* **36**, 485–491 (2017).
 22. Dixon, R. F. & Stahl, J. E. A randomized trial of virtual visits in a general medicine practice. *J. Telemed. Telecare* **15**, 115–117 (2009).
 23. Mehrotra, A., Paone, S., Martich, G. D., Albert, S. M. & Shevchik, G. J. A comparison of care at e-visits and physician office visits for sinusitis and urinary tract infection. *JAMA Int. Med.* **173**, 72–74 (2013).
 24. American College of Rheumatology Committee on Rheumatology Training and Workforce Issues. et al. Regional distribution of adult rheumatologists. *Arthritis Rheum.* **65**, 3017–3025 (2013).
 25. McDougall, J. A., Ferucci, E. D., Glover, J. & Fraenkel, L. Telerheumatology: a systematic review. *Arthritis Care Res.* **69**, 1546–1557 (2017).
 26. Silver, L. Smartphone ownership is growing rapidly around the world, but not always equally. *Pew Research Center* <https://www.pewresearch.org/global/2019/02/05/smartphone-ownership-is-growing-rapidly-around-the-world-but-not-always-equally/> (2019).
 27. Rhoades, H., Wenzel, S., Rice, E., Winetrobe, H. & Henwood, B. No digital divide? Technology use among homeless adults. *J. Soc. Distress Homeless* **26**, 73–77 (2017).
 28. Singh, K. et al. Many mobile health apps target high-need, high-cost populations, but gaps remain. *Health Aff.* **35**, 2310–2318 (2016).
 29. Najm, A. et al. Mobile health apps for self-management of rheumatic and musculoskeletal diseases: systematic literature review. *JMIR Mhealth Uhealth* **7**, e14730 (2019).
 30. Veinot, T. C., Mitchell, H. & Ancker, J. S. Good intentions are not enough: how informatics interventions can worsen inequality. *J. Am. Med. Inf. Assoc.* **25**, 1080–1088 (2018).
 31. Vangeepuram, N. et al. Smartphone ownership and perspectives on health apps among a vulnerable population in East Harlem, New York. *Mhealth* **4**, 31 (2018).
 32. Xcertia. mHealth App Guidelines. <https://www.himss.org/sites/hde/files/media/file/2020/04/17/xcertia-guidelines-2019-final.pdf> (2019).
 33. Luo, D. et al. Mobile apps for individuals with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J. Clin. Rheumatol.* **25**, 133–141 (2019).
 34. Grainger, R., Townsley, H., White, B., Langlotz, T. & Taylor, W. J. Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: a review of apps for best practice and quality. *JMIR Mhealth Uhealth* **5**, e7 (2017).
 35. Del Mar, B. The history of clinical Holter monitoring. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **10**, 226–230 (2005).
 36. Dinh-Le, C., Chuang, R., Chokshi, S. & Mann, D. Wearable health technology and electronic health record integration: scoping review and future directions. *JMIR Mhealth Uhealth* **7**, e12861 (2019).
 37. Patel, M. S., Asch, D. A. & Volpp, K. G. Wearable devices as facilitators, not drivers, of health behavior change. *JAMA* **313**, 459–460 (2015).
 38. Jakjicic, J. M. et al. Effect of wearable technology combined with a lifestyle intervention on long-term weight loss: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* **316**, 1161–1171 (2016).
 39. Shuger, S. L. et al. Electronic feedback in a diet- and physical activity-based lifestyle intervention for weight loss: a randomized controlled trial. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **8**, 41 (2011).
 40. Donnelly, J. E. et al. Aerobic exercise alone results in clinically significant weight loss for men and women: Midwest exercise trial 2. *Obesity* **21**, E219–E228 (2013).
 41. Ridgers, N. D. et al. A cluster-randomised controlled trial to promote physical activity in adolescents: the Raising Awareness of Physical Activity (RAW-PA) study. *BMC Public Health* **17**, 6 (2017).
 42. Gossec, L. et al. Detection of flares by decrease in physical activity, collected using wearable activity trackers in rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: an application of machine learning analyses in rheumatology. *Arthritis Care Res.* **71**, 1336–1343 (2019).
 43. US Food and Drug Association. Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/ Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) - Discussion Paper and Request for Feedback. <https://www.fda.gov/files/medical%20devices/published/US-FDA-Artificial-Intelligence-and-Machine-Learning-Discussion-Paper.pdf> (2019).
 44. Waltz, E. Pear approval signals FDA readiness for digital treatments. *Nat. Biotechnol.* **36**, 481–482 (2018).
 45. Christensen, D. R. et al. Adding an internet-delivered treatment to an efficacious treatment package for opioid dependence. *J. Consult. Clin. Psychol.* **82**, 964–972 (2014).
 46. Berman, M. A. et al. Change in glycemic control with use of a digital therapeutic in adults with type 2 diabetes: cohort study. *JMIR Diabetes* **3**, e4 (2018).
 47. Blakey, J. D. et al. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead. *Eur. Respir. J.* **52**, 1801147 (2018).
 48. Rogozinski, B., Greenleaf, W., Sackman, J. & Cahana, A. in *Handbook of Pain and Palliative Care* (ed. Moore, R.) 601–624 (Springer, 2018).
 49. Abramoff, M. D., Lavin, P. T., Birch, M., Shah, N. & Folk, J. C. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit. Med.* **1**, 39 (2018).
 50. He, J. et al. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat. Med.* **25**, 30–36 (2019).
 51. Topol, E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* **25**, 44–56 (2019).
 52. Rajkomar, A., Dean, J. & Kohane, I. Machine learning in medicine. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1347–1358 (2019).
 53. European Medicines Agency. Big data. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data> (2019).
 54. Kim, K. J. & Tagkopoulou, I. Application of machine learning in rheumatic disease research. *Korean J. Intern. Med.* **34**, 708–722 (2019).
 55. Orange, D. E. et al. Identification of three rheumatoid arthritis disease subtypes by machine learning integration of synovial histologic features and RNA sequencing data. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 690–701 (2018).
 56. Lezcano-Valverde, J. M. et al. Development and validation of a multivariate predictive model for rheumatoid arthritis mortality using a machine learning approach. *Sci. Rep.* **7**, 10189 (2017).
 57. Norgeot, B. et al. Assessment of a deep learning model based on electronic health record data to forecast clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA Netw. Open* **2**, e190606 (2019).
 58. Kedra, J. et al. Current status of use of big data and artificial intelligence in RMDs: a systematic literature review informing EULAR recommendations. *RMD Open* **5**, e001004 (2019).
 59. Gossec, L. et al. EULAR points to consider for the use of big data in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 69–76 (2020).
 60. Weiskopf, N. G. & Weng, C. Methods and dimensions of electronic health record data quality assessment: enabling reuse for clinical research. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **20**, 144–151 (2013).
 61. Herschman, J. et al. Development of a smartphone app for adolescents with lupus: a collaborative meeting-based methodology inclusive of a wide range of stakeholders. *Rev. Panam. Salud Publica.* **35**, 471–476 (2014).
 62. Dantas, L. O. et al. Mobile health technologies for the management of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* **29**, 144–156 (2020).
 63. Howren, A. et al. eHealth-supported decentralized multi-disciplinary care for gout involving rheumatology, pharmacy, and dietetics: proof-of-concept study. *Clin. Rheumatol.* **39**, 1241–1249 (2019).
 64. Jones, D., Skrepnik, N., Toselli, R. M. & Leroy, B. Incorporating novel mobile health technologies into management of knee osteoarthritis in patients treated with intra-articular hyaluronic acid: rationale and protocol of a randomized controlled trial. *JMIR Res. Protoc.* **5**, e164 (2016).
 65. Damberg, C. L. et al. Measuring success in health care value-based purchasing programs: findings from an environmental scan, literature review, and expert panel discussions. *Rand Health Q.* **4**, 9 (2014).
 66. Hernández, M. A., Sharit, J., Pirolli, P. & Czaja, S. J. Adapting information search tools for use by health consumers: challenges and lessons for software designers. *Int. J. Human-Computer Interact.* **34**, 445–456 (2018).
 67. Shneiderman, B. Designing the user interface: strategies for effective human-computer interaction (Addison-Wesley Longman, 1997).
 68. Schnall, R. et al. A user-centered model for designing consumer mobile health (mHealth) applications (apps). *J. Biomed. Inform.* **60**, 243–251 (2016).
 69. McCurdie, T. et al. mHealth consumer apps: the case for user-centered design. *Biomed. Instrum. Technol.* **46** (Suppl. 2), 49–56 (2012).
 70. Rudin, R. S., Bates, D. W. & MacRae, C. Accelerating innovation in health IT. *N. Engl. J. Med.* **375**, 815–817 (2016).
 71. Ratwani, R. M., Benda, N. C., Hettlinger, A. Z. & Fairbanks, R. J. Electronic health record vendor adher-

- ence to usability certification requirements and testing standards. *JAMA* **314**, 1070–1071 (2015).
72. Sarkar, U. et al. Usability of commercially available mobile applications for diverse patients. *J. Gen. Intern. Med.* **31**, 1417–1426 (2016).
 73. Najm, A. et al. EULAR points to consider for the development, evaluation and implementation of mobile health applications aiding self-management in people living with rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open* **5**, e001014 (2019).
 74. Mathur, P. et al. High level architecture and evaluation of patient linkages for READY – an electronic measurement tool for rheumatoid arthritis. Presented at the American Medical Informatics Association Annual Symposium (2015).
 75. Pincus, T. et al. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res.* **63**, 1142–1149 (2011).
 76. Aletaha, D. & Smolen, J. S. The simplified disease activity index (SDAI) and clinical disease activity index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **21**, 663–675 (2007).
 77. Pincus, T., Summey, J. A., Soraci, S. A. Jr, Wallston, K. A. & Hummon, N. P. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* **26**, 1346–1353 (1983).
 78. Navarro-Millan, I. et al. Perspectives of rheumatoid arthritis patients on electronic communication and patient-reported outcome data collection: a qualitative study. *Arthritis Care Res.* **71**, 80–87 (2019).
 79. Solomon, D. H. et al. Patient adherence with a smartphone app for disease monitoring in rheumatoid arthritis [abstract THU0155]. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), 350–351 (2019).
 80. Rudin, R. S. et al. A clinically integrated mhealth app and practice model for collecting patient-reported outcomes between visits for asthma patients: implementation and feasibility. *Appl. Clin. Inf.* **10**, 783–793 (2019).
 81. Singh, K., Meyer, S. R. & Westfall, J. M. Consumer-facing data, information, and tools: self-management of health in the digital age. *Health Aff.* **38**, 352–358 (2019).
 82. US Department of Health and Human Services. *HealthIT.gov* <https://www.healthit.gov/topic/laws-regulation-and-policy/notice-proposed-rulemaking-improve-interoperability-health> (2020).
 83. Yuan, B. & Li, J. The policy effect of the General Data Protection Regulation (GDPR) on the digital public health sector in the European Union: an empirical investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, 1070 (2019).
 84. Burmester, G. R. Rheumatology 4.0: big data, wearables and diagnosis by computer. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 963–965 (2018).
 85. Jadczyk, T. et al. Feasibility of a voice-enabled automated platform for medical data collection: CardioCube. *Int. J. Med. Inform.* **129**, 388–393 (2019).
 86. Chung, A. E., Griffin, A. C., Selezneva, D. & Gotz, D. Health and fitness apps for hands-free voice-activated assistants: content analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* **6**, e174 (2018).
 87. König, A. et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **1**, 112–124 (2015).
 88. Erdogdu Sakar, B., Serbes, G. & Sakar, C. O. Analyzing the effectiveness of vocal features in early teleradiology of Parkinson's disease. *PLoS ONE* **12**, e0182428 (2017).
 89. He, L. & Cao, C. Automated depression analysis using convolutional neural networks from speech. *J. Biomed. Inform.* **83**, 103–111 (2018).
 90. Matcham, F., Rayner, L., Steer, S. & Hotopf, M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis: reply. *Rheumatology* **53**, 578–579 (2014).
 91. Greenberg, A. Hackers can use lasers to 'speak' to your Amazon Echo or Google Home. *Wired* <https://www.wired.com/story/lasers-hack-amazon-echo-google-home> (2019).
 92. Wakabayashi, D. & Wingfield, N. Alexa, we're still

trying to figure out what to do with you. *New York Times* <https://www.nytimes.com/2018/01/15/technology/virtual-assistants-alexa.html> (2018).

致谢

D.H.S. received support from NIH P30-AR072577 (VERITY) to support this review. He has also received research support for digital health technology development from Pfizer and Janssen.R.S.R. received support from AHRQ 1R18HS026432-01.

作者贡献

D.H.S. researched data for article. Both authors substantially contributed to the discussion of content, wrote the article and reviewed/edited the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

审稿人信息

Nature Reviews Rheumatology thanks A. Najm and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

相关链接

Center for Devices and Radiological Health: <https://www.fda.gov/about-fda/office-medical-products-and-tobacco/center-devices-and-radiological-health>

HelloRache: <https://hellorache.com/>

Mayo Clinic First Aid app: <https://www.mayoclinic.org/voice/apps>

suki: <https://www.suki.ai/>

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 刘佩玲 (北京大学人民医院)

审校: 穆荣 (北京大学人民医院)

在银屑病不能满足的临床需求中应用精准医学

Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease

Deepak R. Jadon¹, Carmel Stober¹, Stephen R. Pennington² 和 Oliver FitzGerald²✉

¹Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK.

²Conway Institute for Biomolecular and Biomedical Research, School of Medicine, University College Dublin, Dublin, Ireland.

✉email:oliver.fitzgerald@ucd.ie

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-00507-9>

摘要: 银屑病 (PsD) 是一种异质性疾病, 可影响周围和中轴关节 (关节炎)、附着点、皮肤 (牛皮癣) 和其他结构。在过去的十年中, 我们在了解 PsD 的发病机制和治疗其不同表现方面取得了很大的进展。然而, 在管理 PsD 患者方面仍有几个主要需求未得到满足。其中一个方面是预测不良结局, 特别是对银屑病性关节炎患者放射学结局的预测, 以便采取分层治疗。另一项是预测对众多当前和新兴 PsD 疗法的反应, 使精准医疗能够迅速改善临床结局, 降低毒性风险。为了满足这些需求, 影像、组织分析和蛋白质基因组技术的应用已经被提出作为解决方案, 这将有助于剖析这一复杂疾病的关键免疫代谢途径。通过学习其他炎症性疾病取得的进展, 现在是时候通过多中心合作来解决这些未满足的需求, 以期改善 PsD 患者的短期和长期结局。

银屑病 (psoriatic disease, PsD) 是一个总括性术语, 用来描述银屑病患者受其病情影响的多种表现。除了主要的皮肤和肌肉骨骼特征外, 如代谢综合征等共病非常常见, 患者也可以有肌肉骨骼外疾病的表现, 如炎症性肠病或葡萄膜炎^[1]。PsD 的概念是有价值的, 因为它超越了更常见的医学专业驱动的方式来评估和治疗皮肤银屑病 (cutaneous psoriasis, PsC) 和银屑病性关节炎 (PsA) 患者。与此同时, PsD 一词的使用强化了这样一种认识, 即常见的炎症和代谢通路可以在不同的组织和细胞中被激活, 包括内皮细胞^[2]和脂肪组织^[3], 以及滑膜和皮肤^[4]。大约 2% 的英国人受到 PsC 影响, 其中 15%~25% 会发展为 PsA^[5,6]。PsA 患者有不同的预后, 分别有 47% 和 68% 的病例在确诊 2 年和 5 年后出现影像学侵蚀^[7,8]。高达 40% 的 PsA 患者发展为中轴受累^[1], 估计 5%~8% 发展为致残型银屑病性关节炎 (PAM) 的极端表型^[9]。

尽管过去的三十年在了解 PsD 的发病机制方面取得了许多显著的进展, 并因此发现了一些新的治疗靶点和治疗方法, 在管理 PsD 患者上仍有几个方面的需求未得到满足。银屑病和银屑病关节炎研究和评估小组 (GRAPPA) 讨论了这些需求^[10,11], 并且 2019 年在都柏林召开的科学会议上也讨论了“银屑病的新前沿”的主题, 该会议由在 PsD 领域积极参与临床、转化和 / 或基础研究并提供关键意见的领袖参加。参加都柏林会议的重要成员也包括 PsD 患者, 目的是审查 GRAPPA 提出的三个未满足的需求, 并利用全球多中心研究合作, 应用新兴研究技术和策略, 从而更好地理解 PsD 中常见的炎症和代谢途径的激活, 探索

颠覆性解决方案。在这篇综述中, 我们集中讨论其中两个需求: 第一, 仅与 PsA 有关, 是通过结构损伤的发生和进展来鉴定预后不良的患者, 从而证明早期强化治疗的合理性; 第二, 确定哪些 PsD 患者对众多可用的和新兴的治疗有反应, 这些治疗包括传统合成 DMARDs (csDMARDs)、生物 DMARDs (bDMARDs) 和靶向合成 DMARDs (tsDMARDs); 第三个方面, 早期识别将发展为 PsA 的 PsC 患者, 这是另外一个综述的主题^[12], 所以这里不作详细讨论。

银屑病的病理生理学

PsD 的发生受个体的表型和基因型、环境因素如生物力学或代谢应激、局部因素 (关节、皮肤、脊柱或附着点) 以及与先天和适应性免疫反应的相互作用等众多因素的共同影响, 所有这些因素综合起来影响所观察到的临床表型。在图 1 中, 我们提出了一个 PsD 发病机制的模型。位于局部 (如皮肤和附着点) 的主要抗原提呈细胞与固有淋巴细胞和初始 T 细胞相互作用, 导致 1 型细胞的扩张 [辅助 T 1 (T_H1) 和 1 型 CD8⁺ 细胞 (Tc1) 和 17 型细胞 (T_H17 和 17 类型 CD8⁺ 细胞 (Tc17)]。局部效应 T 细胞亚群 (和基质细胞) 的平衡, 以及随之而来的细胞因子环境, 不仅会影响疾病表型, 而且还会影响结构结局和治疗反应。这个模型的核心是, 表达不同的 HLA 等位基因和 / 或单倍型的抗原提呈细胞和相关的初始或 T 细胞亚群之间的相互作用至关重要^[13], 并且可以提供一个机制框架来解释为什么只有一些 PsD 病例进展为结构性 (骨) 损伤, 以及为什么治疗反应是异质的。

要点

- 预测结果，特别是影像学结果，是在银屑病关节炎（PsA）患者中未满足的关键需求，尽管一些标志物看起来很有希望，但没有一个在大型临床数据集中得到验证。
- 针对 PsA 不同通路的几种新治疗方法改善了患者疗效，但许多患者仍有持续性疾病；治疗方案的选择需要一种精准医学方法。
- 深入的临床表型分析与影像学的进步将有助于更好地对患者进行分类，这是发现预测生物标志物的关键第一步。
- 对特征明确的患者和相关的液体和 / 或组织生物样品进行分子表型分析是试图解决这些在 PsA 中未满足需求的重要领域的下一步。

像图 1 总结的，“皮肤受累为主的 PsD”主要由 CD8⁺ T 细胞（表达等位基因 *HLA-B*57:01* 和 *HLA-C*06:02*）与被 IL-23 刺激后扩展并产生 IL-17 的 T_H17 细胞之间的相互作用所主导。这反映在阻断 IL-17 和 IL-23 对这种 PsD 表型的效果优于 TNF 抑制剂。“滑膜受累为主的 PsD”是 CD8⁺ T 细胞（表达等位基因 *HLA-B*08:01:01* 和 *HLA-C*07:01:01* 和 单倍型 *HLA-B*08:01:01-HLA-C*07:01:01*）与 T_H1 型 CD4⁺ T 细胞参与所导致的滑膜炎，对 TNF 阻断剂和 IL-17 抑制剂的效果反应好，而抑制 IL-12-IL-23p40 亚基的效果较差。“附着点为主的对称性中轴疾病”通过 CD8⁺ T 细胞（表达等位基因 *HLA-B*27:05:02*）与 T_H1 和 T_H17 细胞的相互作用所致。对于这种 PsD 表型，抑制 TNF 和 IL-17 的治疗是有效的，尽管目前强直性脊柱炎（AS）的数据表明靶向 IL-23p19 或 IL-12-IL-23p40 可能对中轴性疾病无效。PAM 是 PsD 最严重的表型，可能是这三种细胞途径和遗传变异之间的相互作用。

特异性 HLA 等位基因和 / 或单倍型导致 PsD 中 I 型和 17 型细胞扩增的机制尚未完全阐明，可能是由于优先呈现来源于关节炎的肽，也可能是微生物肽^[14]，从而促进自身反应性 T 细胞的克隆性扩张，正如在幼年特发性关节炎中的那样^[15]。尽管在 CD8⁺ T 细胞群中有明显的克隆性^[16]，之前的研究未能在 PsD 中发现这种自身反应性细胞。集中在 CD8⁺ T 细胞亚群的其他研究，如滑膜 IL-17⁺CD7⁺ 组织驻留记忆性细胞^[17]，可能有助于阐明自身反应性 T 细胞是否确实存在于 PsD 中。与我们提出的 PsD 发病机制模型一致（图 1），氨基酸变化导致的 HLA 分子构象变化可能会影响 T 细胞受体的参与和下游细胞因子通路的激活。通过更好地剖析这些关键通路，包括共存的分子介质和调控因子，我们将提高对 PsD 病理生理学的理解，特别是与放射学进展和治疗反应的关系。

很明显，非 HLA 基因变异也与 PsD 相关。2015 年的一项研究^[18]发现了两种非 HLA 变异，这些变异与 PsC 比，与 PsA 相关更密切。第一个位点 rs12044149 位于 *IL23R*（编码 IL-23 受体）附近，第二个位点 rs9321623 位于 *TNFAIP3*（编码 A20）附近。这两种 PsA 特异性变异体与之前发现的 *IL23R* 和 *TNFAIP3* 附近的 PsC 相关变异体无关。2017 年的一项研究^[19]为 PsA 和 PsC 之间的遗传差异提供了进一步的证据，因为氨基酸变化导致 HLA-B27 分子 97 位天冬酰胺或丝氨酸残基的存在增加了 PsA 风险，而不是 PsC 风险。

未满足的需求：确定不良预后

结构损伤和临床结局

PsA 与类风湿关节炎（RA）的影像学表现不同。与 RA 相似，在 PsA 中关节骨侵蚀是明显的；然而，在 PsA 中也可以观察到其他特征，包括骨增生和骨溶解^[1]。PsA 患者还容易出现全身骨小梁丢失，导致骨质疏松^[20]。GRAPPA 将进一步了解这些关节和骨骼变化的病因作为优先研究领域，因为这一认识将有利于早期识别、预测和（可能）预防影像学进展和那些临床预后差且不可逆的患者^[10,11]。

目前没有治愈 PsA 的方法，需要长期的药物和物理治疗来减缓和 / 或遏制疾病的进展和结构损伤^[21]。2002 年，TNF 抑制剂依那西普成为第一个获得 FDA 批准的用于 PsA 的生物制剂^[22]。在一项前生物时代进行的研究中，几乎有三分之一（27%）的早期 PsA 患者（诊断后 <2 年）在第一次就诊时出现外周关节影像学侵蚀，两年后这一比例上升到 47%^[7]。值得注意的是，尽管大多数针对 PsA 的生物制剂的随机对照试验（RCTs）一致地显示对外周关节影像学进展有抑制作用，仍有一小部分接受生物制剂的患者发展为明显的结构损伤。在一项使用司库奇尤单抗治疗 PsA 的研究中，以 van der Heijde 改良的 Sharp 总评分的变化来衡量，8%~15% 的患者出现了一年放射学进展^[23]。在依那西普治疗 PsA 的研究中^[24]，5%~6% 的患者在治疗 48 周后出现了放射学进展，在依奇珠单抗治疗中，29%~39% 的患者在治疗三年后出现了放射学进展^[25]。

以斯坦福健康评估问卷残疾指数（HAQ-DI）来评估，结构损伤与功能障碍和残疾有关^[9,26]，这已被证明引起卫生保健负担增加^[27]。PsA 患者的工作残疾和失业水平很高（分别为 16%~39% 和 20%~50%），两者都与侵蚀性疾病

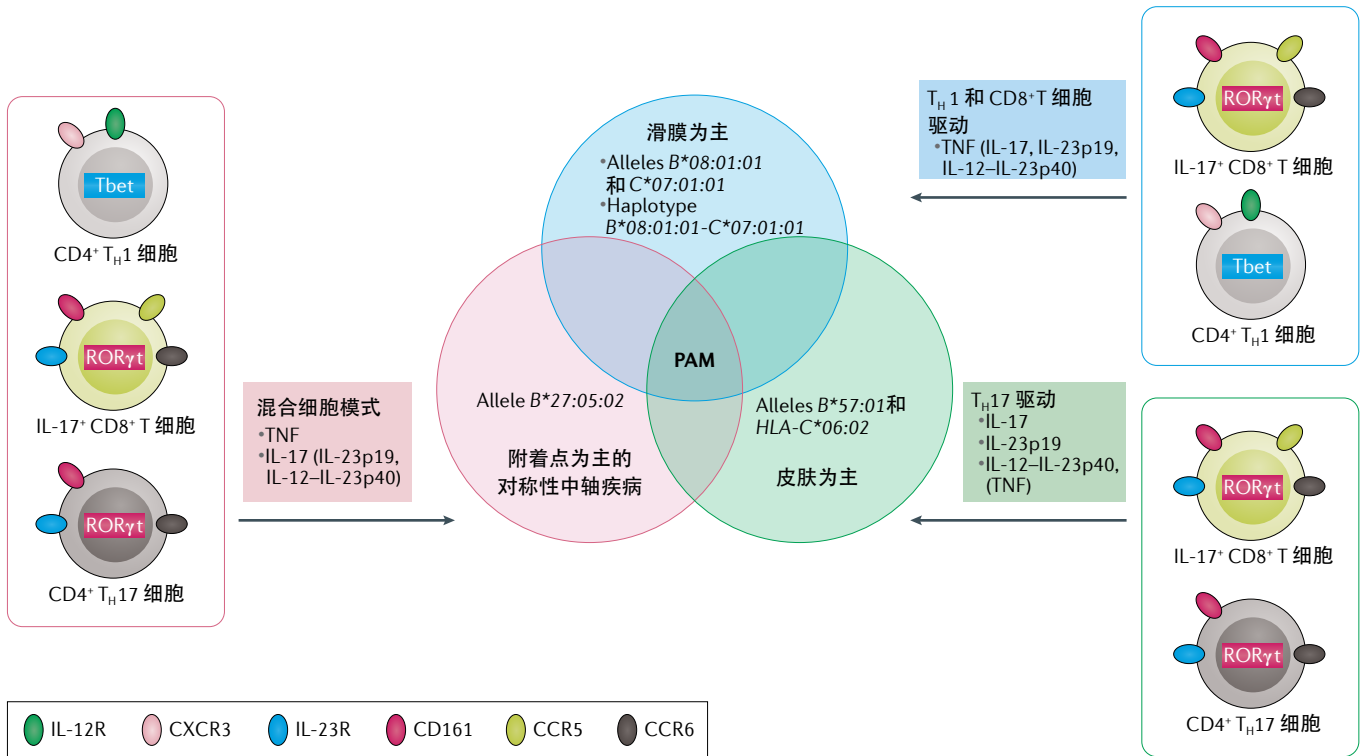


图 1 依据银屑病表型建立的病理生理学模型。 不同的银屑病 (PsD) 临床表型是遗传易感性、环境触发因素 (如生物力学或代谢压力、感染和肥胖) 和疾病部位 (关节、皮肤、脊柱或附着点) 局部因素的结果。IL-23—IL-17 轴的扩增是通过激活皮肤、附着点和胃肠道的先天细胞而启动的, 最终导致 CD4⁺ 和 CD8⁺ 辅助 T1 (T_H1) 和 T_H17 细胞的扩增, 这些细胞被 IL-23 和 IL-12 刺激扩增并产生 TNF 和 IL-17。不同的 HLA 等位基因和/或单倍型, T 细胞亚群和治疗反应与不同的 PsD 表型相关。滑膜主导的 PsD 与 *HLA-B*08:01:01*, *HLA-C*07:01:01* 和单倍体 *HLA-B*08:01:01 - HLA-C*07:01:01* 有关, CD8⁺T 细胞与 T_H1 细胞的结合, 抑制 TNF 的治疗有效。皮肤主导的 PsD 与 *HLA-B*57:01* 和 *HLA-C*06:02* 有关, T_H1 细胞驱动, 抑制 IL-17 和 IL-23 的治疗有效。附着点为主型或不伴中轴性疾病, 与 *HLA-B*27:05:02* 等位基因相关, 涉及 T_H1 和 T_H17 细胞的参与, 产生 TNF 和 IL-17, 抑制 TNF 和 IL-17 的治疗有效。毁损型银屑病性关节炎 (PAM) 可能是这些宿主遗传因子和 T 细胞相互作用的组合。CXCR3, 趋化因子受体 3; CCR, 趋化因子受体; IL-12R, 白介素 12 受体; IL-23R, IL-23 受体。

有关^[28]。

PAM 是 PsA 中观察到的结构损伤的极端表型的例证, 以严重骨侵蚀、沿指骨干骨溶解和反常的骨增生为特征 (图 2), 病情经常与中轴性疾病相关^[9]。骨吸收和/或骨形成的遗传和血清可溶性介质的鉴定可能阐明导致 PAM 的病理机制。然而, PAM 由于其罕见性和相对较短的关节破坏期后的一个长期的不活跃阶段, 而难以识别和研究^[9]。迄今对 PAM 的研究都是横断面研究^[29-38], 并且描述的总案例不足 200 例, 已发表的纵向研究只有一项^[9]。此外, 还没有关于 PAM 患者病理标本的研究发表; 因此, 对 PAM 骨侵蚀、骨溶解和骨增生的病理差异知之甚少。一个更有趣的现象是, 同一手/足指内同时发生骨溶解和强直, 在上述纵向研究的 35 例 PAM 病例中有 12 例 (34%) 表现明显^[9]。偶尔, 在同一连接处可以看到骨溶解发展为关节强直, 但更常见的是关节间隙狭窄发展为关节强直。在其回顾性设计的限制下, 同样的研究发现 csDMARDs 和抗 TNF 治疗都不能防止 PAM 的发生^[9]。

结构损伤评估

迄今为止, 临床试验中结构损伤的终点有些粗糙, 依赖于患者报告的结果、操作者依赖的临床检查和 X 线平片评分。只有在过去的 5~10 年里, MRI 和肌肉骨骼超声检查等更为复杂的方法才被纳入临床试验和学术研究, 但通常仅在少数患者中进行。X 线平片仅能显示结构损伤, 其一旦发生可能是不可逆转的, 而不能显示病理过程开始或进行时。相反, MRI 显示骨髓水肿, 能量多普勒超声显示软组织充血, 高分辨率 CT 显示早期皮质或骨小梁改变均可提示早期结构改变。组织或血清为基础的分子标记物可能提示更早的病理活动, 预测结构损伤的后续进展, 并用于评估预防损伤的策略, 从而改善临床结果。

在所有的随机对照试验中显示, 生物制剂 (包括抗 TNF^[39]、抗 IL-12-IL-23^[40] 和抗 IL-17^[41,42] 药物) 减少了通过平片评分来测量的结构进展。这些评分在不同程度上量化了以下领域的一部分, 但不是全部: 关节间隙狭窄、糜烂、骨增生、关节强直、骨溶解、骨质疏松和骨髓炎^[43]。



图2 银屑病性关节炎致残的结构后遗症。 **a** 毁损型银屑病性关节炎 (PAM) 患者手部 X 线平片, 显示骨溶解、侵蚀和关节间隙狭窄, 导致骨量丢失, 缩短和畸形的手指, 和两个拇指典型的“铅笔帽”畸形。**b** 另一例患者 X 线平片显示双足 PAM; “铅笔帽”状畸形影响了数个脚趾, 数个趾骨已被完全吸收。

尽管在随机对照试验中, 放射学评分可用于证明积极治疗组和安慰剂组的结果在统计学上有显著差异, 但其有效性受到一些因素的限制。首先, 与高分辨率的横断面成像如 MRI 和 micro-CT 相比, 平片对单个关节水平变化的敏感性较低。此外, 在放射学评估部分, 高度变化的评分者之间和评分者之内信度导致了数据的繁杂, 限制了统计分析, 特别是在纵向多中心研究, 这种情况更加明显。如上所述, 也许最重要的是, X 线平片提供了既往不可逆转的病理后遗症的证据, 而不一定是目前活跃的病理表现。尽管有这些限制, X 线平片仍然很重要, 因为评估不可逆结构损伤的能力本身就是有用的。此外, MRI 在 PsA 中的应用还有待充分验证, 特别是在纵向评分指标方面。

关节结构破坏的预测因素

不良预后的临床标志物。 PsA 诊断延误可导致患者预后不良。即使症状首次发作至风湿专科首次确诊只间隔 6 个月, 也可导致患者外周关节侵蚀 (OR 4.25) 和身体功能不良 (采用 HAQ-DI 评估, OR 2.2) [44]。其他导致身体功能不良的相关因素包括: 确诊前症状持续时间 ≥ 1 年 (OR 0.22)、确诊年龄 >50 岁 (OR 0.27)、女性 (OR 0.39)、吸烟 (OR 0.23) 和抗 TNF 治疗史 (OR 0.63) [45]。研究报道, 有指炎的手指比无指炎的手指发生影像学进展的风险更高 (50% vs. 38%) [46]。其他导致 PsA 严重外周关节病变的预测因素包括: 女性 [45,47]、确诊时或疾病进程中高水平的急性时相蛋白 [8,48,49]、多关节病变 [47,50-52] 和指甲银屑病 [53]。尽管研究提示上述预测因子可能成为 PsA 不良预后的临床标志物, 但是尚未在临床充分验证以及缺乏临床特异性。

关节病变相关的遗传因素。 预测 PsA 关节结构破坏严重程度的遗传因素的研究较少。加拿大一项目纳入 292 例 PsA 患者并进行为期 14 年随访的队列研究报道, 采用多因素分析显示同时携带 *HLA-DR7 (+)* 与 *HLA-B27 (+)*, 以及携带 *HLA-DQw3 (+)* 而 *HLA-DR7 (-)*, 可预测关节破坏进展 [50]。英国 480 例 PsA 患者队列中, 携带 *HLA-Cw6-HLA-DRB1*07* 单倍型者关节破坏风险可降低 41% [54], 而携带 *HLA-Cw6* 和 *HLA-DRB1*07* 的变体与关节破坏严重程度无明显相关。另一项队列研究也发现携带 *HLA-Cw0602* 与关节破坏无关 [55]。

外周关节影像学侵蚀与 *IL23R* 多态性 [56], *HLA-C*01:02:01* 等位基因 [57], *HLA-B*27:05:02-HLA-C*01:02:01* 单倍型 [57], *IL-4* 受体基因 (*IL4R*) *I50V* 变异体 [58] 和同时编码 TNF 和淋巴毒素- α (以前称为 TNF- β) 的基因 [59] 相关。一项对比 18 例 PAM 和 264 例无 PAM 的 PsA 的研究发现, PAM 与 *HLA-C*02:02:02* (OR 3.1) 呈正相关。携带 *HLA-B*08:01:01*, *HLA-C*07:01:01* 或 *HLA-B*37:01:01* 或 *HLA-B*08:01:01-HLA-C*7:01:01* 和 *HLA-B*37:01:01-HLA-C*06:02:01* 单倍型的 PsA 患者发生影像学关节强直的风险更高, 此研究表明 PsA 的表型特征和严重性是由基因型水平决定的 [57]。在一项纳入两个队列共 501 例 PsA 患者 (其中 PAM 患者 59 人) 的研究中, 4 个 HLA 等位基因 (*B*27:05:02*, *B*35:01:01*, *C*06:02:01* 和 *C*15:02:01*) 均与 PAM 呈独立正相关 [60]。*HLA-C*06:02:01* 本身与 PAM 并无相关, 但在携带 *HLA-B*08:01:01* 时, *HLA-C*06:02:01* 可与 PAM 正相关。多因素回归分析显示, 这 4 个等位基因在很大程度上共同决定 PsA 患者发

生 PAM 的遗传易感性。

介导骨和软骨破坏的因素。 PsA 的发病机制主要是免疫细胞与骨细胞之间的相互作用，从而导致骨质增生、骨质疏松以及骨和软骨损伤，这不仅是治疗干预的靶点，也是预测患者关节结构严重破坏的标志物^[61]。骨重塑过程是由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞共同完成，并受激素、细胞因子和机械刺激而局部产生的信号分子等因素调控（见图 3）。

如图 3a 所示，破骨细胞来源于造血干细胞中的单核细胞谱系，受滑膜间充质细胞和 T_H1 细胞分泌的巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）刺激以及 RANKL 信号通路影响。RANKL（也称为 TNF 配体超家族成员 11）在成纤维样滑膜细胞（FLS）和活化的 T 细胞（尤其是 T_H17 细胞）中表达，间充质干细胞（MSC）在 IL-1、IL-6 和 TNF 等促炎性细胞因子作用下可高表达 RANKL（图 3）。RANKL 可促进破骨细胞生成，而通过地诺单抗可抑制 RANKL 减少骨质流失。促炎性细胞因子也可以直接激活破骨细胞前体细胞，从而促进骨吸收；此过程受到 T_H2 细胞因子（如 IL-4、IL-10 和 IL-13）以及 TH1 细胞因子 [包括 IFN γ 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）] 的负调控。IL-17 可上调破骨细胞前体细胞表达 RANKL，并促进破骨细胞分化；该过程受到骨保护素（OPG）的负调控。成骨细胞和基质细胞产生的 OPG 是一种可溶性针对成骨细胞和基质细胞表达的 RANKL 的诱饵^[62]。IL-17A 本身可以与基质细胞和巨噬细胞相互作用，进一步促进 IL-1、IL-6 和 TNF 表达，从而形成促进破骨细胞生成的正反馈环。在 PsA 患者中，拮抗 IL-17 可减少骨质流失^[41,63]，抑制 TNF 可减少骨侵蚀^[39,64-66]。

IL-23 可通过诱导 T_H17 细胞分化以及通过诱导破骨细胞前体细胞表达 RANKL，从而间接促进破骨细胞生成。研究也推测 IL-23 可通过诱导 T_H17 细胞表达 GM-CSF 来抑制破骨细胞生成^[67]。但是，IL-23 的净效应很可能受 IL-17 和 RANKL 的表达影响，在 PsA 患者中使用乌司奴单抗抑制 IL-23 可减缓患者影像学进展^[40]。

Dickkopf 相关蛋白 1（Dkk-1；由 FLS 产生）是 Wnt 信号通路的负调节蛋白，Wnt 信号通路可促进成骨细胞生成，但拮抗 Dkk-1 也可导致破骨细胞数量减少。TNF 可上调 Dkk-1 和骨硬化蛋白的表达，从而抑制 Wnt 通路，从而抑制新骨形成（图 3b）。有令人信服的证据表明，高表达

Dkk-1 是导致侵蚀性骨病（例如 PsA^[68] 和 AS^[69-76]）的重要发病机制，并且 Dkk-1 在 AS^[69] 和 PsA^[77] 中均功能紊乱。

Dkk-1 与 Wnt 共受体 LRP6 的结合受损可能导致轻微抑制 Dkk-1 介导的 Wnt 信号通路，并最终导致骨形成通路活性增加^[69]。在炎性关节炎的小鼠模型中，即使存在活动性关节炎的情况下，注射抗 Dkk-1 抗体后，小鼠关节的骨侵蚀程度（采用 micro-CT 和组织病理学评估）可有所缓解^[78]。上述研究以及其他炎性关节炎模型的研究提示 Dkk-1 具有调控成骨细胞和破骨细胞功能的双重作用。

促炎性细胞因子如 IL-1、TNF、IL-6 和 IL-17 可诱导软骨细胞、FLS 和中性粒细胞产生基质金属蛋白酶（MMP）和蛋白聚糖酶（ADAMTS）。这些酶可降解骨和软骨的细胞外基质，从而导致骨侵蚀和关节间隙狭窄（图 3）。表 1 总结了与 PsA 影像学关节破坏相关的其他血清可溶性蛋白，并在一篇 2014 年综述中进行了全面详细介绍^[68]。值得注意的是，与 PsA 相比，在 PAM 中骨和软骨的破坏严重程度似乎与 OPG、MMP-3、M-CSF 或 Dkk-1 水平的变化无明显相关。但是，应注意这些研究未在 PAM 处于疾病活动期、关节破坏期时检测上述蛋白^[77]，提示未来进行纵向研究的重要性。

介导新骨形成的因素。 AS 是典型的中轴型骨质增生性疾病。中轴型 PsA 与 AS 相似，均属于中轴型骨质增生性疾病谱系，但中轴型 PsA 骨质增生程度普遍较低^[1]。IL-17 在成骨细胞生成和新骨形成中的调控作用仍有争议。有研究报道 IL-17A 可下调 Wnt 通路的基因，从而抑制成骨细胞的生成。然而，间充质干细胞（MSCs）可表达 IL-17RA，因此 TH17 细胞释放的 IL-17 可以促进其分化为成骨细胞。因此，成骨细胞前体细胞的分化阶段可决定 IL-17A 和 / 或 IL-17F 对成骨细胞的生成具有正性或负性调控作用。 $\gamma\delta$ T 细胞、T_H17 细胞、T_H22 细胞、Tc 17 细胞和 ILC3 细胞等可产生 IL-22，体外研究表明 IL-22 可促进 MSCs 的增殖和迁移^[79]，并可能促进其向成骨细胞分化^[80]。相比之下，IL-23 对成骨细胞的作用较小^[81]。

有数据表明 TNF 对成骨细胞的生成同时具有正性和负性调控作用，这可能受应答细胞分化阶段的影响（见综述^[82]）。TNF 可以诱导 Dkk-1 和骨硬化蛋白的表达，从而抑制 Wnt 通路^[78]，或激活 Smurf 并拮抗骨形成蛋白 2（BMP-2）通路，从而抑制成骨细胞生成^[83]。同时，TNF 也可以激活 NF- κ B 并上调 BMP-2 表达，从而促进成骨细

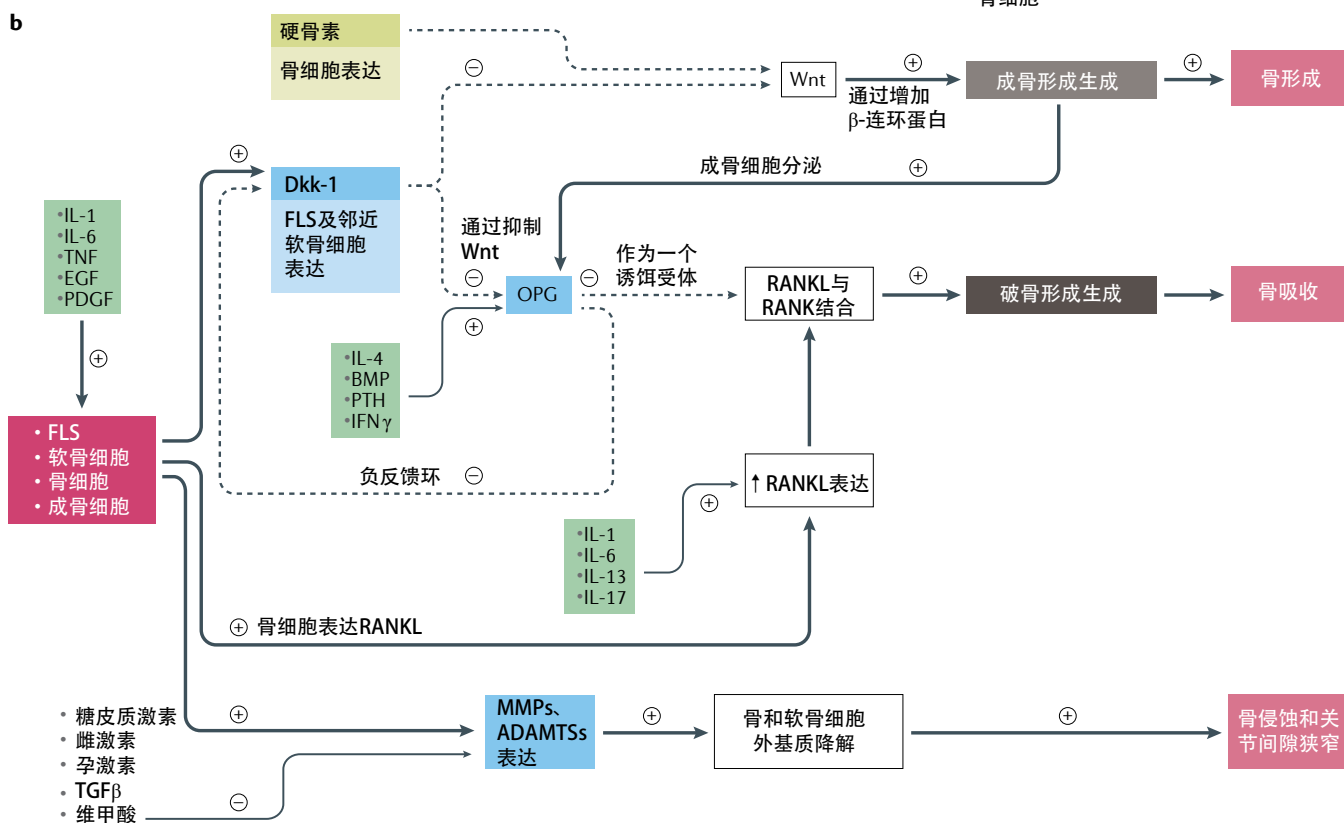
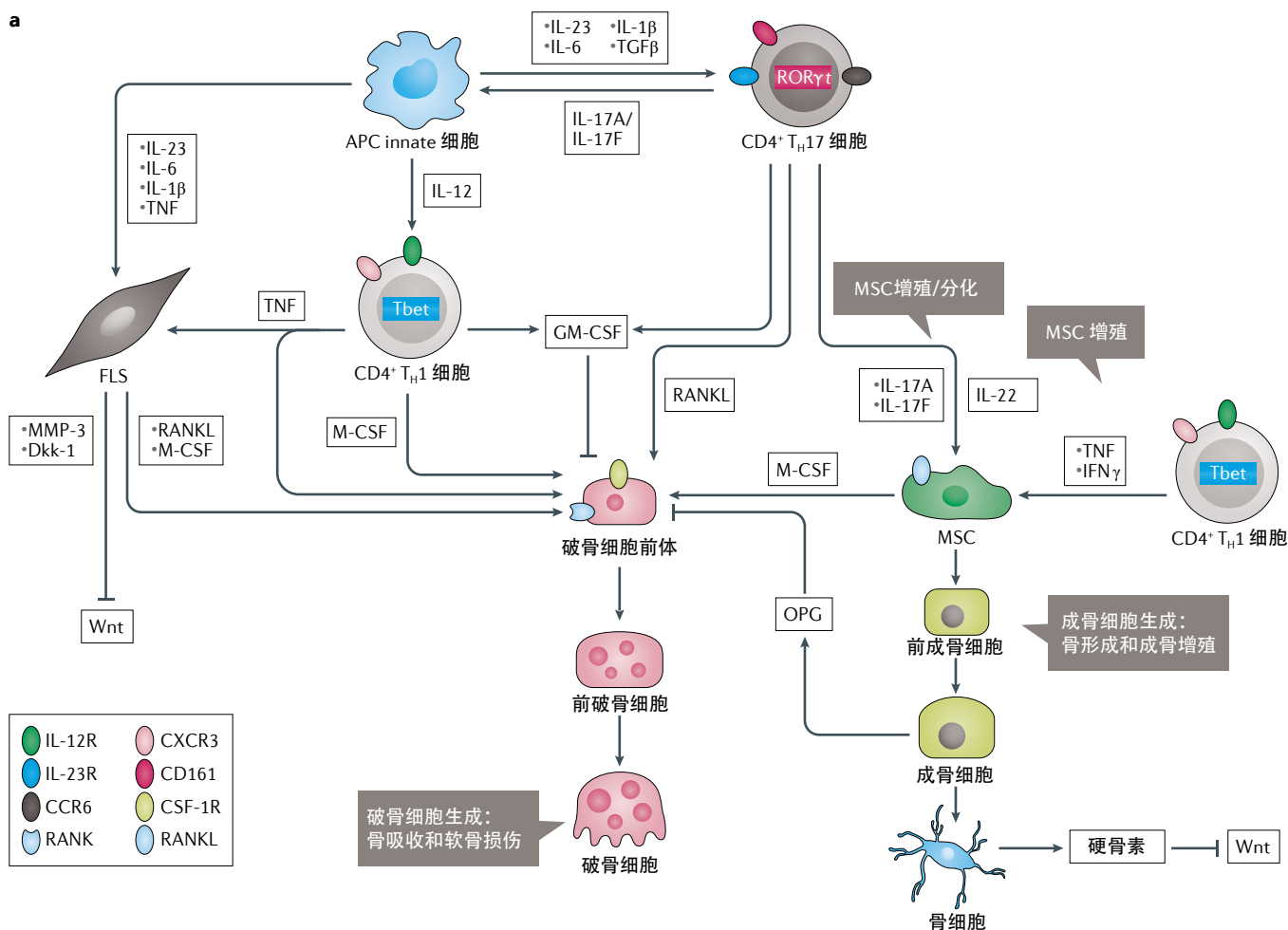


图 3(见上页) 银屑病关节炎的骨重塑过程。 **a** 银屑病关节炎 (PsA) 中免疫细胞和骨细胞的相互作用。抗原提呈细胞 (APC; 树突状细胞和单核细胞) 可提呈自身抗原, 产生 IL-23 (由 IL-1 β 、IL-6 和 TGF β 支持) 和 IL-12, 分别促进辅助 T 17 (T_H17) 细胞和 T_H1 细胞增多。促炎性细胞因子通过间充质干细胞 (MSC)、活化的成纤维样滑膜细胞 (FLS) 和 TH17 细胞上调 RANKL 的表达。上调的 RANKL 与巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 协同诱导破骨细胞形成和骨吸收。IL-17 和 TNF 对成骨细胞的作用是叠加的, 它们既可以抑制 Wnt 信号通路, 也可以抑制 MSC 分化为成骨细胞。TH17 细胞释放的 IL-22 则促进成骨细胞分化。**b** PsA 骨免疫学中报道的反馈回路。如图 a 所示, 树突状细胞、单核细胞和活化的 T 细胞可释放促炎性细胞因子, 反过来作用于组织细胞, 包括 FLS、软骨细胞、骨细胞和成骨细胞, 从而调控骨代谢过程。上调的 RANKL (如图 a 所示) 与 RANK 结合, 从而诱导破骨细胞生成和骨吸收。RANKL 与 RANK 的结合受到骨保护素 (OPG) 的负调控, OPG 是 RANKL 的可溶性中和蛋白。活化的 FLS 产生的 Dickkopf-1 (Dkk-1) 是 Wnt 信号通路和成骨细胞生成的负调控因子。骨细胞产生的硬化蛋白也可以负调控骨形成。此反馈回路展示了对 PsA 骨免疫学具有正性或负性调控作用的细胞因子和其他介质。CSF-1R, 集落刺激因子 1 受体; CXCR, CXC 趋化因子受体; IL-12R, IL-12 受体; IL-23R, IL-23 受体; MMP, 基质金属蛋白酶。

胞生成^[84]。但是, 通过拮抗 TNF 预防 AS 新骨形成的证据主要来自于观察性研究^[85], 尚无量化 TNF 拮抗效应对 PsA 骨质增生影响的可靠研究。

在一项涵盖中轴和外周混合型 PsA 和单纯外周型 PsA 患者的横断面研究中, 影像学进展与骨质增生标志物的变化有关。与单纯外周型 PsA 相比, 中轴和外周混合型 PsA 的 OPG 浓度更低 (OR 0.20), Dkk-1 浓度更高 (OR 1.22)^[77]。OPG、Dkk-1、MMP-3 和 M-CSF 与 PsA 中轴关节影像学严重程度或骨质增生程度没有显著的量效关系^[77]。另外三项研究中, 放射学骶髂关节骨质增生 (骶髂关节炎) 的严重程度与 MMP-3、RANKL、OPG、BMP-2、BMP-4、BMP-6、软骨寡聚基质蛋白或 II 型胶原生物标志物 C2C、C1-2C 或 CPII 之间没有关联, 而与 Dkk-1 和 M-CSF 的关系不明确^[86-88]。

基于影像学进展标志物的分层治疗方案。 尽管有几个候选生物标志物看起来有应用前景, 但都尚未充分验证。应用新近“组学”技术, 发现、初步验证并证实具有高敏感性和特异性的生物标志物, 将有助于及早鉴别出可能发生影像学和功能学进展的 PsA 患者, 这将会是重要的研究进展 (下文将详细阐述“组学”技术的应用)。这将在精准医疗中, 为经过科学的危险分层的高危患者提供量身定制的治疗方案, 以阻止或预防疾病的进展和残疾, 并为将来的干预研究设计最佳方案。

未满足的需求: 个性化治疗

定义治疗成功

通过精准医疗预测对 PsD 患者或疾病领域有效的治疗方案, 对患者和医生都将非常有价值。将患者的疾病表现与治疗反应联系起来, 还能促使我们对患者的发病机制有更深入的了解。

目前针对 PsA 的治疗药物包括 csDMARDs (如甲氨蝶呤)、bDMARDs 和新近的 tsDMARDs。bDMARDs 包括 5 种 TNF 抑制剂 (及其类似物) 和其他 3 类针对 IL-23—IL-17 轴的药物, 包括阻断 IL-12 和 IL-23 共同的 p40 亚基、IL-23 和 IL-17 的 p19 亚基或其受体的抗体。可用于治疗 PsA 的 tsDMARDs 包括 4 型磷酸二酯酶 (PDE4) 抑制剂和 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂。

在 PsA 的 III 期临床研究中, 主要结局指标或治疗成功通常定义为在规定时间内达到 ACR 标准改善 20% (ACR20 应答), 而 28 个关节疾病活动度评分 (DAS28) 常为次要结局指标。对于皮肤方面, 治疗成功通常定义为银屑病面积和严重程度指数评分 (PASI75 反应) 改善 75%。对于 PsA 患者, ACR20 包括评估 68 个关节压痛, 66 个关节肿胀, 患者和医生的整体评估 (Likert 量表评分范围为 1-5), 患者的疼痛评估 (Likert 量表评分范围为 1-5), 患者的 HAQ 和 CRP 浓度。最小疾病活动度 (MDA) 和银屑病关节炎疾病活动度 (DAPSA) 等其他指标已被推荐作为达标治疗策略中的重要结局指标。定义反应标准甚至缓解标准时, 应考虑 PsD 的 5 个临床表现: 滑膜炎、肌腱附着点炎、指炎、中轴脊柱关节炎和银屑病 (影响皮肤和/或指甲)^[90]。研究人员面临的挑战是这 5 个临床表现中的致病因素、作用时间以及反应形式很可能不同。例如, 抑制 IL-17—IL-23 轴对 PsC 治疗效果明显, 并且对滑膜炎和附着点炎具有中等疗效 (详见 Siebert 等人 2018 年的社论^[91] 和以下数据), 而在一项 2018 年研究显示, 抑制 IL-23p19 对中轴型脊柱关节炎治疗效果欠佳 (采用 ASAS40 应答评估)^[92]。GRAPPA 复合测试项目致力于开发新的 PsD 复合指标, 并与现有指标进行比较^[93]; 该项目将有助于确定适当的评估方式, 以成功识别可适用于多个疾病领域的生物标志物。

PsC 对抑制 IL-23—IL-17 轴的治疗高度敏感, 在随机对照试验 (RCT) 中, PASI100 (表明皮肤银屑病面积完全清除) 率达到 40%~60%。但是 bDMARDs 或 tsDMARDs 对 PsA 患者的肌肉骨骼系统病变均无此疗效, 其

表 1 检测血清可溶性蛋白与 PsA 放射学破坏的关系

蛋白	研究设计	与损伤的关系	结局指标	参考文献
骨相关蛋白				
骨保护素 (OPG)	横断面研究	OPG 与中轴型影像学破坏程度 (包括侵蚀, 骨增生, 硬化, 韧带骨赘, 强直) 和骨增生的严重程度均有关	PASRI	77
	横断面研究	OPG 与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
基质金属蛋白酶 3 (MMP-3)	横断面研究	MMP-3 与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
	横断面研究	MMP-3 与中轴型影像学破坏 (包括侵蚀, 骨增生, 硬化, 韧带骨赘, 强直) 和骨增生的严重程度均无关	PASRI	77
核因子- κ B 配体的受体激活剂 (RANKL)	横断面研究	RANKL 与影像学侵蚀、关节间隙狭窄和骨质溶解评分均呈正相关	用于 PsA 的改良的 Sharp van der Heijde 评分。 手和脚呈铅笔帽样畸形的关节数。	87
	横断面研究	RANKL 与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)	横断面研究	M-CSF 与放射学侵蚀、关节间隙狭窄和骨质溶解评分均呈正相关	用于 PsA 的改良的 Sharp van der Heijde 评分。 手和脚呈铅笔帽样畸形的关节数。	87
	横断面研究	M-CSF 与影像学中轴型病变或骨增生严重程度均无关	PASRI	77
Dickkopf 1 (Dkk-1)	横断面研究	Dkk-1 与影像学中轴型病变或骨增生严重程度均无关	PASRI	77
胶原相关蛋白				
血清 II 型胶原蛋白	纵向研究	生物制剂治疗 1 年后血清 II 型胶原蛋白与影像学进展有关	用于 PsA 的改良的 Sharp van der Heijde 评分	188
	横断面研究	血清 II 型胶原蛋白与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
软骨寡聚基质蛋白 (COMP)	横断面研究	COMP 与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
急性时相蛋白				
急性期血清淀粉样蛋白 A (A-SAA)	纵向研究 ^a	基线 A-SAA 水平与 1 年影像学进展独立相关	改良的 Sharp van der Heijde 评分	189
血清钙卫蛋白 ^b	横断面研究	血清钙卫蛋白的浓度与外周型影像学破坏有关	未知	190
蛋白质 S100-A12	横断面研究	血清 S100-A12 浓度与外周型影像学破坏相关	未知	190
高敏 CRP (hsCRP)	横断面研究	hsCRP 水平与外周型影像学破坏 (关节计数或侵蚀) 或影像学骶髂关节炎均无关	外周型: 改良的 Steinbrocker 评分。 中轴型: 至少存在影像学骶髂关节炎单侧 2 级病变	86
C 反应蛋白 (CRP)	纵向研究	基线 CRP 浓度升高是影像学进展强有力的独立预测因子	改良的 Sharp 总评分	49
	纵向研究 ^a	基线血清 CRP 浓度与 1 年影像学进展无明显相关	改良的 Sharp van der Heijde 评分	189
红细胞沉降率 (ESR)	纵向研究 ^a	基线 ESR 与 1 年影像学进展无明显相关	改良的 Sharp van der Heijde 评分	18

^a 在基线和第 3 个月检测 TNF 抑制剂初始治疗患者的蛋白质水平; ^b 包括蛋白质 S100-A8 和 S100-A9。

中 > 40% 的患者未达到 RCT 中 ACR20 应答的主要结局指标。大约 30% ~40% 甚至更少患者可以达到更严格的指标，如 MDA^[94]。一项在抗 TNF 初始治疗的 PsA 患者中，比较阿达木单抗（一种 TNF 抑制剂）和苏金单抗（一种 IL-17 抑制剂）治疗效果的研究，纳入 FUTURE-2 RCT（苏金单抗 vs. 安慰剂；n=299）和 ADEPT RCT（阿达木单抗 vs. 安慰剂；n=313）的数据进行分析，结果发现采用苏金单抗治疗 1 年比阿达木单抗治疗的 ACR20 和 ACR50 的应答率明显升高^[95]。但是，在一项阿达木单抗和苏金单抗的头对头 RCT 研究（EXCEED 研究）中，苏金单抗对 PsA 关节的疗效并不优于阿达木单抗^[96]。而一项 ixekizumab 单抗（IL-17 抑制剂）和阿达木单抗治疗活动性 PsA 患者的头对头 RCT 研究显示，ixekizumab 单抗达到新的综合终点指标（包含 ACR50 和 PASI100 应答）优于阿达木单抗，进一步分析发现此疗效差异主要是由皮肤应答（PASI100）导致的，当仅比较关节疗效（ACR50）时则无显著差异^[97]。

尽管在 RCT 研究中大部分患者均可达到 ACR20 应答，但仍有部分患者发生临床病变、皮肤和肌肉骨骼系统疗效不佳，部分患者可能需要反复尝试多种治疗药物后才找到疗效最佳的药物。下文概述了预测 PsA 疗效的因素，并根据 RA 的最新成果概述了未来 PsD 的研究方向。

预测治疗反应

表 2 总结了可能与 PsC 和 PsA 中的治疗反应（皮肤方面的 PASI 评分、关节方面的 DAS28 和 ACR20 评分以及患者报告的结局指标 EuroQol 和 HAQ-DI 评分）相关的遗传因素、可溶性血清成分和细胞成分。这些结果将在下一部分中详细讨论。

与治疗反应相关的因素。 三项关于 PsC 的研究确立了 *HLA-C*06* 等位基因与治疗反应之间的相关性。一项对国家银屑病登记处的 1,326 例患者进行评估的研究结果显示（使用 PASI90 作为结局指标），*HLA-C*06:02* 阴性的患者对 TNF 抑制剂（阿达木单抗）的治疗反应可能更优于 IL-12-IL-23 抑制剂（乌司奴单抗）^[98]。相反，在对 1,048 例接受乌司奴单抗治疗并在 6 个月内达到 PASI75 缓解的患者的荟萃分析中，*HLA-C*06:02* 阳性占比为 92%，而 *HLA-C*06:02* 阴性占比为 67%^[99]。在第三项研究中，*HLA-C* 的 rs10484554 多态性与对 TNF 抑制剂（尤其是阿达木单抗）的良好反应相关^[100]。然而，其他研究发

现 *HLA-C*06* 与依那西普、乌司奴单抗、依克利珠单抗（CD11a 抑制剂）或阿法西普（LFA-3 融合蛋白）治疗后的 PASI 缓解无明显相关^[101,102]。在其他 *HLA* 基因位点中，rs13437088（靠近 *HLA-B* 和 *MICA*）的多态性与中重度银屑病患者使用依那西普 3 个月后的治疗反应相关。值得注意的是，*HLA-C*06* 与 PsA 中的治疗反应尚无关联。

在 PsC 中也有一些关于非 *HLA* 单核苷酸多态性（SNP）的研究，包括编码角质形成细胞蛋白 involucrin（IVL）（与阿达木单抗、英夫利西单抗治疗后的 PASI75 缓解相关）、*ZNF816A*（与阿达木单抗、英夫利西单抗的治疗反应相关）、*IL12B*（与依那西普的治疗反应相关）和 *MAP3K1*（与阿达木单抗和英夫利西单抗治疗后的 PASI75 缓解有关）^[103,104]。该研究进一步评估了 144 例中度至重度银屑病患者的 173 个基因的多态性，结果显示 *PGLYR4*、*ZNF816A*、*CTNNA2*、*IL12B*、*MAP3K1* 和 *HLA-C* 基因多态性与 TNF 抑制剂治疗 3 个月的 PASI75 缓解相关，而 *IL12B* 和 *MAP3K1* 则与 6 个月 PASI75 缓解相关^[105]。对 65 例接受阿达木单抗或英夫利西单抗治疗的亚洲 PsC 患者（其中 12 例患有 PsA）中的 731,442 个 SNP 进行的全基因组相关研究发现有 10 个 SNP 治疗反应与之间有很强的相关性^[106]，这些在先前研究^[103-105]中从未报道。一些 SNP 与先前研究中发现的 SNP 密切相关，与 TNF 抑制剂治疗的反应具有潜在的联系，其中以 rs726501 和 *MAP3K1* 基因的相关性最值得关注^[106]。

在 PsA 中，*TNFAIP3* 的多态性与 TNF 抑制剂治疗后生活质量评分（通过欧洲生活质量视觉模拟量表（EQ-VAS）进行评估）的改善相关^[107]。与 TNF 抑制剂治疗反应相关的其他 SNP 包括可预测 TNF 抑制剂体内存活率的 -308A 等位基因^[108]，以及与依那西普治疗反应性相关的 +489A 等位基因^[109]。-174G / C *IL6* 启动子多态性中的纯合 GG 基因型也与血清阴性脊柱关节炎患者中首剂 TNF 抑制剂存活率相关^[108]。

CRP 是对治疗反应最明确的血清学预测指标。在一些研究中，CRP 与 PsA 患者的治疗反应或 bDMARD 持久性相关，但在 PsC 患者中尚未发现相关。在 PsC 患者中，基线 CRP 浓度不能预测 JAK 抑制剂托法替尼^[110]、阿达木单抗^[111] 或依那西普^[112] 的 PASI 缓解，但 CRP 浓度从基线至治疗后的变化与使用阿达木单抗^[111] 或依那西普^[112] 治疗后 PASI 的百分比变化相关。在 PsA 中，基线高敏 CRP（hsCRP）水平可预测戈利木单抗治疗 6 个月后达到最低

表 2 生物标记物预测银屑病的治疗反应

生物标记物	主要发现	参考文献
PsC 的基因标记物		
<i>HLA-C*06:02</i>	在一项回顾性多中心研究中, 使用 PASI90 作为结局指标, <i>HLA-C*06:02</i> 阴性患者对阿达木单抗的反应比对乌司奴单抗的反应更佳 (n=1326)	98
	在系统评价和荟萃分析中, <i>HLA-C*06:02</i> 阳性患者接受乌司奴单抗治疗后中位 PASI75 达标率高于 <i>HLA-C*06:02</i> 阴性患者 (92% vs. 67%) (n=1048)	99
<i>HLA-C</i>	<i>HLA-C</i> 中的 Rs10484554 与对 TNF 抑制剂 (阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗) 的良好反应相关, 但在回顾性单中心研究中示当现其与乌司奴治疗反应具有相关性 (n=250)	100
	在一项回顾性多中心研究中, <i>HLA-C</i> 基因型不能预测对依那西普或阿达木单抗的治疗反应 (PASI75) (n=138)	102
	在一项前瞻性单中心研究中, <i>HLA-Cw*06</i> 或 <i>HLA-Cw*01-HLA-B*46</i> 位点与使用阿法西普、依伐利珠单抗、依那西普或乌司奴单抗后的 PASI50 缓解无关 (n=102)	101
<i>HLA-B/MICA, IL12B, ZNF816A, MAP3K1</i>	在一项前瞻性单中心研究中, 多态性 rs13437088 (<i>HLA-B/MICA</i>)、rs96844 (<i>MAP3K1</i>)、rs9304742 (<i>ZNF816A</i>) 和 rs2546890 (<i>IL12B</i>) 与依那西普治疗的 PASI 缓解相关 (n=78)	103
<i>IVL, NFKBIA, ZNF816A, IL12B</i>	在一项前瞻性单中心研究中, 多态性 rs6661932 (<i>IVL</i>)、rs2145623 (<i>NFKBIA</i>)、rs9304742 (<i>ZNF816A</i>) 和 rs2546890 (<i>IL12B</i>) 与对阿达木单抗和英夫利西单抗治疗后的 PASI75 缓解相关 (n=95)	104
<i>PGLYR4, ZNF816A, CTNNA2, IL12B, MAP3K1, HLA-C</i>	在一项前瞻性单中心研究 (n=144) 中, <i>PGLYR4</i> 、 <i>ZNF816A</i> 、 <i>CTNNA2</i> 、 <i>IL12B</i> 、 <i>MAP3K1</i> 和 <i>HLA-C</i> 的多态性与对 TNF 抑制剂 (阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗) 治疗后的 PASI75 缓解有关	105
10 SNPs	在一项前瞻性多中心研究中, 有 10 个 SNP (包括 <i>TLR10</i> 中的 rs11096957) 与对 TNF 抑制剂 (阿达木单抗、英夫利西单抗) 治疗后的 PASI 缓解相关 (n=65)	106
PsA 的基因标记物		
<i>TNFAIP3</i>	在一项前瞻性单中心研究中, <i>TNFAIP3</i> 的多态性与使用 TNF 抑制剂 (阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗) 治疗后关节炎症状和生活质量的改善相关 (n=20)	107
<i>TNF, IL6</i>	<i>TNF</i> - 308A 等位基因和 <i>IL6</i> -174 GG 纯合基因型是独立的标记物, 在回顾性多中心研究发现其可用于评估血清阴性 SpA 患者中首剂 TNF 抑制剂 (阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利西单抗) 的生存率 (使用 BASDAI 和 DAS28-EULAR 评估) (n=187)	108
<i>TNF</i>	在一项前瞻性单中心研究中, <i>TNF</i> +489A 等位基因与 Ps 易感性、临床疾病严重程度 (PASI, ACR 缓解评分) 等临床指标和对依那西普的治疗反应性相关 (n=57)	109
PsC 的血清学标记物		
CRP	在一项前瞻性多中心 III 期研究中, 基线 CRP 浓度不能预测对托法替布治疗后的 PASI75 缓解	110
	在一项前瞻性多中心研究中, 阿达木单抗治疗后 CRP 浓度降低与 PASI 降低百分比相关, 但基线 CRP 浓度不能预测 PASI 缓解 (n=152)	111
hsCRP, 纤维蛋白原, ESR	在一项前瞻性单中心研究中, 依那西普治疗后达到 PASI75 的可能性与 hs-CRP 和 ESR 的变化程度有关, 但与基线 hs-CRP 和 ESR 无关 (n=41)	112
PsA 的血清学标记物		
hsCRP	在一项前瞻性单中心研究中, 基线 hsCRP 值是对戈利木单抗治疗反应 (达到最低疾病活动) 的预测因素 (n=151)	113
CRP	在一项前瞻性多中心研究中, 基线时较高的 CRP 水平和较低的残疾程度与对英夫利西单抗的良好治疗反应 (ACR50) 独立相关 (n=69)	114
	在一项前瞻性多中心研究中, 在基线时使用甲氨蝶呤和高 CRP 水平与使用 TNF 抑制治疗的 PsA 患者的药物生存率相关 (n=261)	115
IL-6	在一项前瞻性单中心研究中, 基线时的血清 IL-6 浓度在阿达木单抗、英夫利西单抗或乌司奴单抗治疗的反应者和无反应者之间没有区别, 但与 DAS28-CRP 缓解相关, 并且在达到缓解 (DAS28-CRP <2.3) 的患者中血清 IL-6 浓度较未达到缓解者低 (n=113)	116
IL-6, VEGF, YKL-40, MMP-3, aggrecan	在一项前瞻性单中心研究中, 对阿达木单抗、依那西普和英夫利西单抗有临床反应者在 2 周时血浆 IL-6、VEGF、YKL-40 和 MMP-3 的浓度降低, 而在 3 年内 IL-6、VEGF、YKL-40 和 MMP-3 持续降低 (n=49)	117
MMP-3, COMP	在一项前瞻性单中心研究中, 基线血清 MMP-3 和 COMP 水平升高与对阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗和英夫利西单抗的治疗反应独立相关, 该研究使用 SJC, TJC 和 PASI 就进行评估; OPG、CPII、C2C、C1-2C、CS-846 和 hsCRP 均与治疗反应无关 (n=40)	118

表 2 (续) 生物标记物预测银屑病的治疗反应

生物标记	主要发现	参考文献
92 serum proteins	在一项前瞻性多中心研究中, 确定了吡啶啉、脂联素、磷酸前列腺酸和 VII 因子是一组可以预测戈利木单抗治疗后 ACR20 缓解的标记物 (n=100)	¹¹⁹
补体 C3	在一项前瞻性单中心研究中, 基线时 C3 水平升高与对阿达木单抗和依那西普治疗的无反应相关 (n=55)	¹²⁰
PsC 的组织标记物		
IL20, IL21, p40 mRNA	在一项前瞻性单中心研究中, 与对乌司奴单抗治疗的反应者相比, 无反应者的银屑病性皮损的皮肤组织中 IL20、IL21 和 p40 的 mRNA 表达水平上调 (n=18)	¹²¹
MCP-1 蛋白	在一项前瞻性单中心研究中, MCP-1 水平不能预测对阿达木单抗、依那西普或依法利珠单抗的治疗反应, 尽管使用 TNF 抑制剂治疗降低了 MCP-1 的血浆浓度和在病灶皮肤组织中的表达水平 (n=16)	¹²²
PsA 的组织标记物		
CD3 protein	在一项前瞻性单中心研究中, 对阿那白滞素或依那西普治疗有反应者的滑膜衬里下层中 CD3 表达的变化相对于无反应者更大, 但基线 CD3 ⁺ T 细胞数量不能预测治疗反应 (n=25)	¹²³
25 proteins	一项前瞻性多中心研究发现, TNF 抑制剂治疗反应好者和反应差者之间有 25 种蛋白质存在差异表达 (n=32)	¹²⁴
57 proteins	在一项回顾性单中心研究中, 一组共 57 种蛋白质可预测对阿达木单抗治疗的反应 (n=10)	¹²⁵

COMP, 软骨寡聚基质蛋白; CRP, C 反应蛋白; DAS28, 28 关节炎疾病活动评分; ESR, 红细胞沉降率; hsCRP, 高敏感性 C 反应蛋白; MMP-3, 基质金属蛋白酶 3; PASI, 银屑病皮损面积和严重程度指数; PsA, 银屑病关节炎; PsC, 皮肤型银屑病; SpA, 脊柱关节炎; SJC, 肿胀关节计数 SNP, 单核苷酸多态性; TJC, 压痛关节计数。

疾病活动度^[113], 另外两项 PsA 研究中^[114,115], 基线 CRP 浓度也与对 TNF 抑制剂的反应相关。其他血清学标志物的证据也同样不明确。在 PsA 患者中, 基线血清 IL-6 浓度无法区分对 TNF 抑制剂治疗有无反应 (以 DAS28-CRP 为结局指标), 但在达到 DAS28-CRP<2.3 的患者中更低 (参考文献^[116])。在另一项研究中, 使用 DAS28 作为结局指标, 对 TNF 抑制剂治疗有反应的患者的基线 IL-6、VEGF 和 MMP-3 浓度均高于无反应组^[117]。基线 MMP-3 水平与 PsA 患者对 TNF 抑制剂的治疗反应独立相关, 然而基线 hsCRP 与之无关^[118]。这些研究说明, 尝试将一定数量的血清蛋白指标与针对不同治疗的反应联系起来是极具挑战性的。

为了更有效地确定临床进展或治疗反应的标志物, GO-REVEAL 研究^[119]检测了接受戈利木单抗治疗的 100 例活动性 PsA 患者基线、第 4 周和第 14 周时的 92 种蛋白生物标志物。基线或第 4 周的载脂蛋白 C III、ENRAGE (S100A12)、IL-16、髓过氧化物酶、VEGF、吡啶啉、MMP-3、CRP、癌胚抗原、ICAM-1 和 MIP-1 α 均与 ACR20 和 / 或 DAS28 缓解密切相关。在第 14 周时, 发现包括吡啶啉、脂联素、PAP、因子 VII、IL-16、SGOT、IgA 和 / 或 Leptin 的标记物的不同组合可以预测对戈利木单抗治疗后的 ACR20、DAS28 或 PASI75 缓解¹¹⁹。在另一项评估 PsA 患者的 ESR、CRP 和补体途径成分的研究中, 基线补

体 C3 水平升高与 EULAR 标准的治疗无应答相关^[120]。

由于诸多原因 (特别是可行性因素), 通过组织样品定义治疗方案是否成功的研究不如血液样品常见。有两项研究检测了 PsC 患者病变皮肤中的 mRNA 和蛋白表达。第一个纳入 10 例乌司奴单抗治疗反应者和 5 例乌司奴单抗治疗无反应者的研究中, 无反应者基线 IL20、IL21、p40 的 mRNA 表达上调^[121]。在第二项研究发现, 尽管通过 TNF 抑制剂治疗后血浆 MCP-1 的水平稍有降低, 病灶皮肤中的 MCP-1 水平也显著降低, 但是基线血浆 MCP-1 水平与治疗反应无关^[122]。

在 PsA 中, 有三项研究使用滑膜组织分析来评估治疗反应。其中一项研究中, 阿那白滞素 (IL-1 受体拮抗剂) 和依那西普治疗有反应者比无反应者滑膜衬里下层 CD3 表达量的变化更大^[123]。在另一项研究中, 对 TNF 抑制剂治疗后的滑膜组织样品进行了蛋白质组学分析, 鉴定出 25 种在“良好反应者”和“不良反应者”中差异表达的蛋白质^[124]。第三项研究使用有针对性的蛋白质组学策略 (多重反应监测质谱法) 从接受生物制剂治疗的 PsA 患者的滑膜组织样本中筛选了 57 种蛋白质; 这 57 种蛋白质的组合分析可预测治疗反应 (AUC=0.76); 部分预测指标包括 S100-A8、S100-A10、免疫球蛋白 κ 常数、纤维蛋白原 α -和 γ 、触珠蛋白、膜联蛋白 A1 和 A2、胶原蛋白 α -2、玻连蛋白和 α -1- 酸糖蛋白 1 (参考文献^[125])。

影响治疗成功的因素。 bDMARD 的临床试验告诉我们，多达 40% 的患者对各级治疗均无反应。但是，PsA 患者也普遍存在继发性无反应现象，且高达 30% 的患者将在 1 年时中止 TNF 抑制剂治疗^[126]。在 RA 中，已知影响原发性无反应的风险因素包括病程长、疾病活动度高和 BMI 指数高^[127]。在 PsA 中，对阿巴西普治疗的患者进行析因分析显示，基线特征（包括 CRP 浓度、DAS28-CRP 评分、指/趾炎和关节侵蚀数的中位数）可预测阿巴西普的疗效^[128]。鉴于关节炎的异质性，在组织水平的炎症浸润成分可能会为患者分层和指导治疗决策提供信息，这将在本综述的后文进行讨论。

在评估单克隆抗体 bDMARD 的疗效时，需要考虑抗体和靶分子的结构、剂量和给药方案以及受体介导的清除率。监测药物浓度和抗药物抗体 (ADAs) 的产生可能非常重要。通常（监测药物谷浓度，但并未考虑组织中药物浓度）及由于过高的细胞因子负荷或重复给药后受体丢失导致的药物清除率增加。许多研究对关节炎中的药物水平和 ADAs 进行了评估。在一项 2019 年的研究中，药物水平和 ADAs 与脊柱关节炎和 RA 的疾病活动相关，但并不能预测其治疗反应^[129]。阿达木单抗药物和 ADAs 的水平也与 PsA 患者的 DAS28 的下降呈正相关，与 HAQ 呈负相关，且药物水平受 BMI 的影响^[130]。几项研究表明，TNF 抑制剂谷浓度会增加 ADAs 产生的风险、输液反应和导致临床疗效不佳（见综述^[127]），联用甲氨蝶呤则可能降低 ADAs 产生的风险。在 PsA 中，联用甲氨蝶呤也被证明有助于改善 TNF 抑制剂的持久性^[131]。

迈向 PsD 的精准医学

从类风湿关节炎中汲取的经验。 解决 PsD 临床中未满足的需求所面临的挑战显然是巨大的，且在考虑解决方案驱动的治疗策略时，评估用于解决其他风湿病中未满足需求的分层治疗方法的效果可能是有用的。在北美，由 NIH、FDA、多个行业合作伙伴和专注于 RA 和系统性红斑狼疮的学术中心参与的加速药物合作伙伴关系 (AMP)，在协定和实施标准化的采集和储存操作程序方面以及单细胞转录组学和全基因组测序方面都尤为成熟^[132]。这归功于 AMP 多个中心的积极参与，因此该项目的成果引人注目^[133-135]，并在不久的将来给患者带来切实的益处。例如，使用大规模质谱流式细胞技术进行的高维分析已被用于鉴定新的外周辅助 T 细胞群体，该群体在 RA 滑膜 T 细胞中

占 25%。这群以 PD-1^{hi}CXCR5⁺CD4⁺ 为特征的细胞具有浸润炎症组织并刺激局部 B 细胞产生抗体和分化为浆细胞的能力^[136]。从大量质谱流式细胞技术分析获得的数据^[133]显示，RA 外周血中存在 CD27⁺HLA-DR⁺ 效应记忆细胞，其在滑液和组织中数量也显著增加，并具有 T_H1 和细胞毒性 T 细胞的一些特征，受刺激后会产生 IFN γ 和颗粒酶 A。对免疫抑制剂治疗有反应的患者，其占比则降低。此外，液滴微流控技术和单细胞 RNA 测序 (drop-Seq) 亦被用于鉴定 RA 滑膜组织中独特的成纤维细胞亚群，该研究提供了自身免疫性疾病组织中第一个关于造血细胞和成纤维细胞亚群的单细胞 RNA-seq “图谱”^[137]。在大量靶向亚群的转录组学和单细胞转录组学数据中鉴定出了其他新的成纤维细胞亚群^[138]，包括 CD34⁺ 成纤维细胞亚群，相对于骨关节炎患者，CD34⁺ 成纤维细胞在 RA 患者中的数量扩增了三倍。这群表达 PDPN、THY1 和 Cadherin-11 的细胞定位于炎症滑膜中的血管周围区域，能分泌促炎性细胞因子并具有增殖能力，具有侵袭性细胞的表型特征。因高表达 RANKL 且低表达 OPG，该亚群被认为能参与破骨细胞形成^[138]。上述研究成果鉴定出了在疾病部位显著增加的致病细胞亚群，并可作为免疫治疗干预的靶标，这进一步明确了 RA 的独特病理生物学特征，同时建立了细胞表型的变化与成功治疗的联系。

还有一些其他的大型学术组织也在 RA 中探索分层治疗的方案，例如英国的类风湿关节炎最大化治疗效用联盟 (MATURA)。早期关节炎队列 (PEAC) 的病理生物学数据库是 MATURA 数据库的一部分，该数据库分析了滑膜和血液的基因表达特征，并整合了血液和滑膜组织中的深度表型分析^[139]。它鉴定出了滑膜中与三种不同的病理类型（寡免疫型、巨噬细胞富集为主的分化髓系型和淋巴-髓系型）有关的转录亚群。作者利用 Bulk 组织和全血 RNA-seq 鉴定出了一类与初始药物治疗的临床反应相关的炎症滑膜标记，以及预后较差、具有关节破坏进展的基因型亚组^[139]。PEAC 数据集充分展示了使用滑膜组织的优越性，能够对高危患者进行识别。通过类似手段的病理生物学研究对类风湿关节炎的生物治疗进行分层，将来应能对鉴定 RA 的病理类型预测治疗效果提供了极大的帮助^[140]。

PsA 中精准医学的最新研究。 目前 PsA 中的精准医学研究非常少。一项 2019 年的研究^[141] 提出了第一个使用分层 bDMARDs 治疗 PsA 的精准医学方案，该研究通过外

周 CD4⁺ T 细胞免疫表型将患者分为 T_H1 活化为主、T_H17 活化为主、T_H1 / T_H17 均高度活化和 T_H1 / T_H17 均低度活化四个亚组。该表型分析中使用 T 细胞活化的标记包括 TH1 细胞相关趋化因子受体 CXCR3、CCR6 (T_H17 细胞) 以及 HLA-DR 和 CD38。相应地, 研究者将治疗进行分层: T_H1 活化为主的患者给予乌司奴单抗治疗; T_H17 活化为主的患者使用苏金单抗治疗; T_H1/T_H17 均高度活化伴关节和皮肤症状的患者使用 TNF 抑制剂或苏金单抗; T_H1 / T_H17 均低度活化患者使用 TNF 抑制剂治疗。治疗 6 个月后, 按照该分层策略治疗的患者 (n=26) 的低疾病活动比例高于接受标准 bDMARDs 治疗的患者 (n=38)。在 PsA 中, 据我们所知, 这是第一项通过免疫细胞表型制定精准医学方案的研究, 但该研究样本量相对较小, 且受试者并未随机分组。然而, 该研究依然为这种精准医疗方案的运用奠定了基础, 后续可在更大的 PsA 患者队列中进行验证。

解决未满足需求的办法

在本节中, 我们将讨论解决 PsD 未满足需求的现有和新兴方法, 主要是确定疾病会进展的患者并预测其对治疗的反应。为了解决 PsD 的异质性放射学结果和治疗反应, 需要考虑与研究方法相关的某些原则, 这有助于确保科学的严谨性和再现性。

首先, 应该明确地阐明这个科学假设。如果没有一个明确的、经过深思熟虑的科学问题, 研究方法将被驱动向错误的方向, 不幸的是, 这通常只有在研究结束时才会发现。第二, 临床队列需要特别明确的定义。如果不包括具有足够和严格的临床表型数据的队列来解决所提出的问题, 则可能会妨碍对所需患者 (例如, 有损害进展风险的患者) 的识别, 或导致得出不准确的结论。第三, 损伤的定义应考虑所使用的成像方式、损伤相关发现的 reversibility、所使用的成像研究的时间以及成像发现与潜在病理之间的已知关系。第四, 治疗反应和无反应应当界定。对于特别设计以发现信号的研究, 最好使用最严格的治疗反应标准 (例如, 由非常低的疾病活动或 DAPSA 缓解标准定义的缓解)^[142] 来识别反应者, 并使用未能实现 ACR20 反应或疾病恶化作为无反应的指标。最后, 成像技术的敏感性和特异性或技术方法应优化和明确, 包括适当的性能指标, 如受试者工作特征曲线下的面积及假阴性和假阳性率。

在选择以下总结技术和方法时, 应仔细考虑这些研究原则。

影像学

需要高分辨率的成像来检测在没有干预的情况下可能进展的非常早期的变化, 以及区分可能出现的结构损伤、持续活动的损伤和既往活动的但现在不活动损伤的早期变化。

Micro-CT。 Micro-CT 是一种新兴的检查手段, 在早期诊断结构损伤方面似乎是有用的, 并且比普通平片更敏感。在 PsA 典型的附着点骨赘的检测中, Micro-CT (如图 4 所示) 也比 MRI 和普通平片更敏感^[143]。附着点骨赘被认为是 PsC 患者最早的肌肉骨骼表现之一^[144]。参与附着点骨赘形成过程的因素包括 PGE₂、IL-23、IL-17、TNF、IL-22、Wnt 蛋白和骨形成蛋白。增加该模型的生物可信度的证据是, 在接受抗 IL-17 治疗的患者中, 附着点骨赘没有进展^[145]。有人提出, 受遗传和微生物群的影响, 机械应力可能是一个足够的触发个体疾病的因素^[146,147]。Micro-CT 已被证明能通过侵蚀的大小、形态和形貌可靠地区分 PsA 和 RA 患者早期掌指关节的骨侵蚀^[148]。

尽管其发病率和死亡率与骨质疏松性骨折相关, 但在临床实践和 RCT 中, 对 PsA 患者小梁骨渐进性丢失的监测常常被忽视。部分由于 Micro-CT 的使用, IL-23 和 IL-17 在皮质骨和松质骨的关键作用越来越多被认识到^[149,150]。

考虑到 CT 对软骨和骨的高空间分辨率, 与增强 CT 相比, 碘标记的双能 CT 可能是一种较低电离辐射剂量下检测早期关节炎和 / 或肌腱病变、监测结构损伤进展^[151] 和测量骨密度的合适方法。

肌肉骨骼超声检查

与普通平片和 Micro-CT 不同, 肌肉骨骼超声检查可以显示 PsD 的几种不同结构和特征, 包括滑膜增生、渗出、附着点炎、腱鞘炎、肌腱病变、滑膜-附着点新生血管形成、骨侵蚀、骨质增生、附着点骨赘甚至甲床的新生血管 (提示早期滑膜-附着点复合体炎症), 其中一些如图 5 所示。肌肉骨骼超声检查是动态的, 高频探头的出现使得人们能够对小的、非线性的结构进行高分辨率的扫描, 例如手指、足趾远端和肌腱, 而这些结构可能无法用标准的 MRI 很好地显示出来。肌肉骨骼超声结合灰阶和多能量普勒成像可用于检测和监测滑膜和附着点的疾病活动。

肌肉骨骼超声在预测 PsA 预后中的作用尚不明确。超

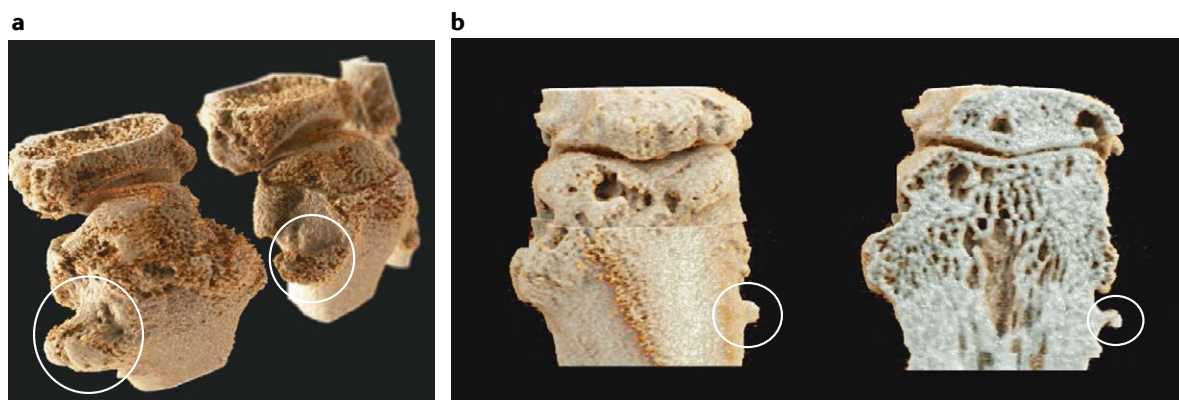


图 4 银屑病关节炎小关节的 Micro-CT 表现。 a 图像显示银屑病关节炎患者掌指关节的附着点的结构病变（附着点；圆圈）。b 图像显示银屑病关节炎患者（与 a 所示不同的患者）近端指间关节附着点的结构病变（附着点；圆圈）。所有图片由德国 Erlangen 大学的 G.Schett 和 D.Simon 以及德国西门子医疗系统有限公司的 K.Engle 提供。

声在银屑病关节炎治疗中的应用这一针对早期 PsA 的前瞻性多中心观察性队列研究正在进行中，目的是比较有超声临床检查对预测未来实现 MDA 的价值^[152]。2019 年的一项综述显示，在 PsA 的 RCT 试验中，肌肉骨骼超声和 MRI 检查可以促进患者的达标治疗，特别是在检测亚临床疾病、关节受累和病理方面^[153]。另一项 2019 年的研究表明，肌肉骨骼超声检查较目前临床中使用的患者报告的筛查工具可以更好地识别需要转诊给风湿病专家的 PsC 和可能患者 PsA 的患者^[154]。

MRI。与其他成像方式相比 MRI 具有一定的优势，例如用钆或脂肪抑制序列增强炎症病理的显示，由于更好的线圈的出现，提高了对早期病理的敏感性，更高的评分者信度，三维重建和更高的空间分辨率。通过使用越来越强的磁场减少了扫描时间，从而使全身或多部位扫描成为可能。考虑到 PsA 影响的部位的多样性，包括周围关节、中轴骨、附着点和肌腱，全身 MRI 可以提供一种更全面、更可行的纵向识别、定量和监测结构损伤的方法。PsA 特异性 MRI 指标，如银屑病关节炎磁共振成像评分^[155]，已经被开发出来并在临床试验中被越来越多地纵向使用。值得注意的是，MRI 检测到的骨髓水肿可以预示不可逆结构损伤的发生^[155]。

PET 与 CT 的联合使用。PET-CT 可能有助于 PsA 更详细的评估。这一成像技术已被用于检测 PsA 和 PsC 患者的亚临床关节炎^[156]、评估 PsA 患者的疾病活动度^[157]，并可能量化和阐明 PsD 患者动脉粥样硬化和心脏代谢疾病的发病机制^[158]。

组织学研究

利用超声、CT 和 Micro-CT 等新的成像技术来辅助对肌腱附着点、滑膜组织和纤维软骨组织进行活检，在 PsD 免疫生物学的研究中尤其重要，因为结构损伤部位的局部组织可能比全身血液成分更具有病理变化代表性。此外，越来越多训练有素的肌肉骨骼系统超声科医师的培养，能在更早期以及纵向观测中使用超声影像学技术，以检测损伤部位和局部组织取样分析。

尽管能够对滑膜组织进行高维单细胞分析的技术已被证明可用于 RA，但在评估其在 PsD 中的应用时，有许多因素需要考虑。首先，滑膜是否适用于评估 PsD 的病理发病机理，评估损伤或治疗反应的生物标志物是什么？一项比较 PsD 患者皮肤和滑膜组织样本中基因表达谱的研究显示^[9]，与滑膜相比，皮肤显示出更高的 IL-17 基因信号，而这两种组织中的 TNF 和 IFN γ 基因信号则相似。这个发现与 IL-17 抑制剂治疗皮肤病变相较于关节病变更有效相一致。值得注意的是，相对于 PsD 患者与其他类型的关节炎如 RA、骨关节炎、系统性红斑狼疮等的滑膜组织，同一 PsD 患者滑膜组织和皮损有更多相似的基因表达。其次，获取 PsD 相关病变区域的样本难度较高，因为通常受累的部位包肌腱附着点、脊柱或骨组织。肌腱附着点病变方面，2019 一项研究从脊柱手术患者获取正常人肌腱附着点软组织 and 附着点周围骨组织，结果显示这些组织中存在能够产生 IL-23、IL-1 β 、TNF 和 CCL20 的 CD14⁺ 髓样细胞群，从而证实该取样方法的可行性；尽管很难获得，但评估这些细胞群是否在 PsD 患者中扩增将是一个有趣的问题^[159]。

作为以 RA 起始的 PEAC 的一部分获取的一些早期 PsA 的初步数据显示，PsA 的滑膜组织病理分型类似于

RA，但是寡免疫亚型较多见，而淋巴-髓样型则相对少见^[160]。与RA相比，PsA滑膜的中性粒细胞募集和聚集、细胞迁移以及细胞骨架重构组件相关的基因表达增加。

组学技术的应用

过去二十余年组学技术的发展和應用取得了巨大的进步，这使得人们对异质性疾病表型背后的分子事件和生物标志有了更深入理解^[161]。在基因组学、转录组学、表观遗传学、蛋白质组学和代谢物组学等方面同时出现的改进为破译PsD在临床和功能异质性提供了前所未有的机会，以满足前文所述的未满足的需求。特别是扩展到单个细胞蛋白质组学^[162,163]和组学^[164,165]的高通量、高灵敏度蛋白质识别技术以及定量分析技术的发展，都有力促进包括风湿性疾病的许多疾病的蛋白质-核心分子特征的描述^[164,166]。此外，随着诸如流式细胞术（也称为CyTof）的发展，在单细胞水平上分析研究这些变化变得越来越可行^[167]，并使我们能够深入研究涉及PsD发病机制及导致复杂多样的临床表现的组织细胞异质性和细胞间相互作用。这些进展也促进了“蛋白质基因组学”^[168]的出现，使得我们能通过在蛋白质水平分析基因组事件，包括单核苷酸多态性、突变、插入、删除和替换，从而更深入地理解遗传及表观遗传改变对细胞变化的影响。蛋白质基因组战略^[169,170]最初被应用于肿瘤领域的研究^[171,172]，其全球共享的蛋白质基因组学信息被认为对“精准肿瘤学”会有重

大影响^[173]。我们认为现在是时候把蛋白质基因组学应用于PsD^[168]。

将多组学数据进行整合是一个很大的挑战，但整合组学数据的计算工作流程和标准正在涌现^[174,175]。现在我们可以合理地预测这些方法使我们能够精准地研究和理解多种免疫细胞、巨噬细胞^[176,177]、成纤维细胞^[178,179]和其他多种PsD病变部位（骨、滑膜、皮肤等）中观察到的引起变化的常驻组织细胞之间复杂的相互作用。期待通过对这种详细的分子和机制的理解，能够有机会针对PsD的主要事件和/或信号通路更有效地进行干预治疗^[165,180]。

合作和倡议

正如对RA患者的研究和护理证实的，将多个学术单位和行业合作伙伴的技能结合起来，可能有助于解决PsD中亟待解决的问题。这种合作关系可以为更精准地对PsD进行诊断、分型、预后判断开辟道路，以提供靶向治疗改善患者的预后。为此，GRAPPA协作研究网络（CRN）正在寻求确定几种具有能独立有效预测接受治疗的PsD患者结构破坏的可溶性生物标志物^[10]。为了确定更多的候选生物标志物，在依奇珠单抗^[141,181]和依那西普^[24]的RCT中获得的纵向血清标本和外周影像学资料的早期研究，将涵盖发现蛋白质组学（液相色谱串联质谱法）和使用多反应检测质谱法进行靶向蛋白质组学的初步评估策略。数据将会使用包括弹性网络正则化线性回归的多元统计学方法进行分

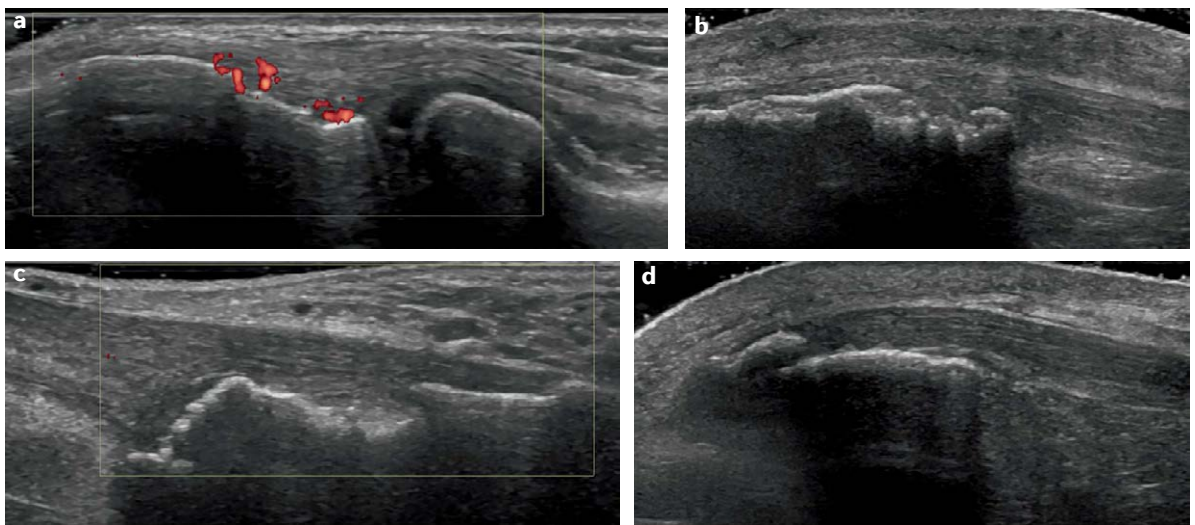


图 5 银屑病关节炎的高分辨肌骨超声。 a 一例 22 岁有症状、近期起病 (<12 个月) 银屑病关节炎 (PsA) 女性的肘部图像，在肱骨外上髁多普勒信号显示皮质不规则、低回声、附着点增厚。b 一例有 30 年 PsA 病史的 53 岁男子膝关节，显示左髌骨肌腱附着点低回声和侵蚀。c 一例有 30 年 PsA 病史的 53 岁男性（与图 b 相同）的右小腿影像，显示右跟腱低回声增厚伴侵蚀，但无能量多普勒信号。d 一例有 20 年 PsA 病史的 67 岁女性的膝关节影像，显示髌腱低回声增厚和附着点骨赘。所有图片由英国剑桥的 M. Sapsford 提供。

析。据预测，这个方法将会找到一组能够预测 PsA 患者影像学进展的生物标志物，并能在随后更大型的研究中证实。CRN 还制定了标准化程序，用于获取患者相关的资料、收集、存储和运输生物标本（包括液态和组织标本）的流程，以及分析这些标本的科学方法^[10]。这一举措将使 CRN 内的合作项目能够在开始治疗前首先集中于生物样品的收集。

人们也可以从 AMP 和人类蛋白图谱、基因型组织表达项目和人类细胞图谱联盟 (HCA) 的经验中学习。这些项目是真正协作性、国际性和开放的资源。例如，HCA 将包括对皮肤、滑膜、肌腱、骨骼、肌腱附着点和被膜的综合分析，且还计划涵盖脊柱和骶髂关节。为了绘制人类健康细胞图谱，HCA 策略将分离细胞的单细胞分子图谱（和/或单个核分子图谱）与完整组织的高度多路空间分析结合起来。

大数据和人工智能

人们越来越认识到，从大规模组学数据集中提取生物知识和临床可操作的信息将需要应用机器学习^[182]和其他人工智能方法^[183]。这些方法在高质量的数据集上工作效率最高，并且它们的强度随着它们所应用的数据集的大小成比例地增加。人工智能和机器学习算法可识别异质性数据集中的结构和关联。组学数据的多样性和质量差异，加

上来自患者临床评估的数据的复杂性，构成了相当大的挑战。其中一个挑战是需要对数据进行处理、标准化、整合和转换的方法，以便能够开发识别新的生物标志物的准确的预测模型^[175,184]，以改善临床决策，从而转变精准医学。值得注意的是，作为一个例子，纵向分析整合了转录组学、血清蛋白质组和免疫表型数据以及来自包含未治疗 and 治疗的 RA 患者和健康对照组队列的详细临床数据揭示了分子特征，促进我们更深入了解与药物治疗和 RA 严重程度有关的分子和细胞系统的分子概况^[185]。EULAR 工作小组^[186]和欧洲药品管理局^[187]都发布了关于用于风湿和肌肉骨骼疾病和新药监管的大数据的指南摘要。

结论

在这篇综述中，我们概述了 PsD 中一些重要的未得到满足的需求，特别是预测不良结果和治疗反应方面的。对 PsD 病理生物学的进一步了解将有助于早期识别预后不良的患者，这将使精准医学的应用成为可能，以防止疾病进展和不可逆转的损害。为此，需要使用现有的和新的方法，包括先进的成像方式和组织分析，以及多组学方法。把握这些领域的重要进展，现在正是应用这些技术的时候，通过协调的合作，阐明 PsD 的异质性表型并改善患者的治疗结果。

在线发表于 2020 年 10 月 6 日

参考文献

- Jadon, D. R. et al. Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 701–707 (2016).
- Gashick M., et al. Vascular endothelial and inflammatory differences in psoriasis and psoriatic arthritis patients [abstract 2075]. *Arthritis Rheumatol.* **70** (Suppl. 10), (2018).
- Yun J. H., Winchester R., Z. Z. H., Depender C., Giles J. T. Adipose tissue inflammation in psoriatic arthritis: overexpression of a wide array of inflammatory mediators and associations with disease and treatment characteristics [abstract 1618]. *Arthritis Rheumatol.* **70**(Suppl. 10), (2018).
- Belasco, J. et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 934–944 (2015).
- Ritchlin, C. T., Colbert, R. A. & Gladman, D. D. Psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2095–2096 (2017).
- Jadon, D. R. & McHugh, N. J. Other seronegative spondyloarthropathies. *Medicine* **42**, 257–261 (2014).
- Kane, D. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* **42**, 1460–1468 (2003).
- McHugh, N. J. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* **42**, 778–783 (2003).
- Jadon, D. R. et al. Psoriatic arthritis mutilans: characteristics and natural radiographic history. *J. Rheumatol.* **42**, 1169–1176 (2015).
- Jadon, D. R. et al. Proceedings of the 2018 GRAPPA collaborative research network meeting. *J. Rheumatol.* **95** (Supplement), 11–19 (2019).
- Jadon, D. R. et al. Proceedings of the 2017 GRAPPA collaborative research network meeting. *J. Rheumatol.* **94** (Supplement), 54–61 (2018).
- Scher, J. U., Ogdie, A., Merola, J. F. & Ritchlin, C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat. Rev. Rheumatol.* **15**, 153–166 (2019).
- FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T. & Winchester, R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res. Ther.* **17**, 115 (2015).
- Yin, J. et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 132–140 (2020).
- Henderson, L. A. et al. Next-generation sequencing reveals restriction and clonotypic expansion of TReg cells in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1758–1768 (2016).
- Curran, S. A. et al. Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens. *J. Immunol.* **172**, 1935–1944 (2004).
- Steel, K. J. A. et al. Polyfunctional, proinflammatory, tissue-resident memory phenotype and function of synovial interleukin-17A⁺CD8⁺ T cells in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **72**, 435–447 (2020).
- Stuart, P. E. et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am. J. Hum. Genet.* **97**, 816–836 (2015).
- Bowes, J. et al. Cross-phenotype association mapping of the MHC identifies genetic variants that differentiate psoriatic arthritis from psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1774–1779 (2017).
- Molto, A. & Dougados, M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **32**, 390–400 (2018).
- Ash, Z. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 319–326 (2012).
- Mease, P. J. Etanercept, a TNF antagonist for treatment for psoriatic arthritis and psoriasis. *Skin Ther. Lett.* **8**, 1–4 (2003).
- van der Heijde, D. et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology* **59**, 1325–1334 (2020).
- Mease, P. J. et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis:

- primary results from a randomized, controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 1112–1124 (2019).
25. Chandran, V. et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology* <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez684> (2020).
 26. Fedec Olmos, C. M. et al. Relationship between structural damage with loss of strength and functional disability in psoriatic arthritis patients. *Clin. Biomech.* **68**, 169–174 (2019).
 27. Poole, C. D., Lebmeier, M., Ara, R., Rafia, R. & Currie, C. J. Estimation of health care costs as a function of disease severity in people with psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology* **49**, 1949–1956 (2010).
 28. Tillett, W., de-Vries, C. & McHugh, N. J. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology* **51**, 275–283 (2012).
 29. Bruzese, V., Marrese, C., Ridola, L. & Zullo, A. Psoriatic arthritis mutilans: case series and literature review. *J. Rheumatol.* **40**, 1233–1236 (2013).
 30. Pomerantz, R. G., Mody, E., Husni, M. E. & Qureshi, A. A. Follow-up of psoriatic arthritis mutilans patients treated with anti-TNF-alpha therapy. *J. Drugs Dermatol.* **8**, 406–412 (2009).
 31. Bell, L., Murphy, C. L., Wynne, B. & Cunnane, G. Acute presentation of arthritis mutilans. *J. Rheumatol.* **38**, 174–175 (2011).
 32. Nossent, J. C. & Gran, J. T. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand. J. Rheumatol.* **38**, 251–255 (2009).
 33. Tan, Y. M. et al. MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R2 (2009).
 34. Reich, K., Kruger, K., Mossner, R. & Augustin, M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **160**, 1040–1047 (2009).
 35. Marsal, S. & Armadans-Gil, L. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* **38**, 332–337 (1999).
 36. Helliwell, P. S. Established psoriatic arthritis: clinical aspects. *J. Rheumatol.* **83** (Supplement), 21–23 (2009).
 37. Rodriguez-Moreno, J. et al. Mutilating/resorptive arthritis: a study of 24 patients in a series of 360 patients with psoriatic arthritis. *Reumatol. Clin.* **9**, 38–41 (2013).
 38. Gudbjornsson, B. et al. Psoriatic arthritis mutilans (PAM) in the Nordic countries: demographics and disease status. The Nordic PAM study. *Scand. J. Rheumatol.* **42**, 373–378 (2013).
 39. Kavanaugh, A. et al. Radiographic progression inhibition with intravenous golimumab in psoriatic arthritis: week 24 results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.* **46**, 595–602 (2019).
 40. Kavanaugh, A. et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1000–1006 (2014).
 41. Mease, P. J. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 79–87 (2017).
 42. Mease, P. et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 890–897. (2018).
 43. van der Heijde, D., Sharp, J., Wassenberg, S. & Gladman, D. D. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann. Rheum. Dis.* **64** (suppl_2), ii61–ii64 (2005).
 44. Haroon, M., Gallagher, P. & FitzGerald, O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1045–1050 (2015).
 45. Tillett, W. et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1358–1361 (2013).
 46. Brockbank, J. E. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 188–190 (2005).
 47. Husted, J. A., Tom, B. D., Farewell, V. T., Schentag, C. T. & Gladman, D. D. Description and prediction of physical functional disability in psoriatic arthritis: a longitudinal analysis using a Markov model approach. *Arthritis Rheum.* **53**, 404–409 (2005).
 48. Bond, S. J., Farewell, V. T., Schentag, C. T. & Gladman, D. D. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 370–376 (2007).
 49. Gladman, D. D. et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res. Ther.* **12**, R113 (2010).
 50. Gladman, D. D., Farewell, V. T. & Nadeau, C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J. Rheumatol.* **22**, 675–679 (1995).
 51. Lindqvist, U. R. C. et al. The Swedish early psoriatic arthritis register 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **35**, 668–673 (2008).
 52. Theander, E. et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 407–413 (2014).
 53. Antony, A. S. et al. Psoriatic nail dystrophy is associated with erosive disease in the distal interphalangeal joints in psoriatic arthritis: a retrospective cohort study. *J. Rheumatol.* **46**, 1097–1102 (2019).
 54. Ho, P. et al. HLA-Cw6 and HLA-DRB1*07 together are associated with less severe joint disease in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 807–811 (2007).
 55. Queiro-Alva, R., Torre-Alonso, J. C., Tinturé-Eguren, T. & López-Lagunas, I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 68–70 (2003).
 56. Jadon, D. et al. Exploring ankylosing spondylitis-associated ERAP1, IL23R and IL12B gene polymorphisms in subphenotypes of psoriatic arthritis. *Rheumatology* **52**, 261–266 (2013).
 57. Haroon, M., Winchester, R., Giles, J. T., Heffernan, E. & FitzGerald, O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 155–162 (2016).
 58. Rahman, P. et al. A variant of the IL4 150V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **58**, 2207–2208 (2008).
 59. Balding, J. et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum.* **48**, 1408–1413 (2003).
 60. Giles, J. T. et al. The occurrence of peripheral arthritis mutilans in psoriatic arthritis is associated with certain major histocompatibility class I alleles [abstract 3098]. *Arthritis Rheumatol.* **28** (Suppl. 10), (2016).
 61. Schett, G. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am. J. Med. Sci.* **341**, 269–271 (2011).
 62. Sato, K. et al. TH17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* **203**, 2673–2682 (2006).
 63. van der Heijde, D. et al. Brief report: secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1914–1921 (2016).
 64. Mease, P. J. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **52**, 3279–3289 (2005).
 65. Mease, P. J. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* **50**, 2264–2272 (2004).
 66. van der Heijde, D. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* **56**, 2698–2707 (2007).
 67. Quinn, J. M. et al. IL-23 inhibits osteoclastogenesis indirectly through lymphocytes and is required for the maintenance of bone mass in mice. *J. Immunol.* **181**, 5720–5729 (2008).
 68. Jadon, D. R. et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* **42**, 21–30 (2014).
 69. Daoussi, D. et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **62**, 150–158 (2010).
 70. Klingberg, E., Nurkkala, M., Carlsten, H. & Forsblad-d'Elia, H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J. Rheumatol.* **41**, 1349–1356 (2014).
 71. Wang, S. Y. et al. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **38**, 821–827 (2011).
 72. de Andrade, K. R. et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int. Immunopharmacol.* **21**, 481–486 (2014).
 73. Yucong, Z. et al. Serum functional dickkopf-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of ankylosing spondylitis. *Clin. Lab.* **60**, 1527–1531 (2014).
 74. Taylan, A. et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **13**, 191 (2012).
 75. Kwon, S. R. et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol. Int.* **32**, 2523–2527 (2012).
 76. Heiland, G. R. et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 572–574 (2012).
 77. Jadon, D. R. et al. Serum bone-turnover biomarkers are associated with the occurrence of peripheral and axial arthritis in psoriatic disease: a prospective cross-sectional comparative study. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 210 (2017).
 78. Diarra, D. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* **13**, 156–163 (2007).
 79. Zhang, J. R. et al. Different modulatory effects of IL-17, IL-22, and IL-23 on osteoblast differentiation. *Mediators Inflamm.* **2017**, 5950395 (2017).
 80. El-Zayadi, A. A. et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology* **56**, 488–493 (2017).
 81. Kamiya, S. et al. Effects of IL-23 and IL-27 on osteoblasts and osteoclasts: inhibitory effects on osteoclast differentiation. *J. Bone Min. Metab.* **25**, 277–285 (2007).
 82. Osta, B., Benedetti, G. & Miossec, P. Classical and paradoxical effects of TNF-α on bone homeostasis. *Front. Immunol.* **5**, 48 (2014).
 83. Kaneki, H. et al. Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. *J. Biol. Chem.* **281**, 4326–4333 (2006).
 84. Hess, K., Ushmorov, A., Fiedler, J., Brenner, R. E. & Wirth, T. TNFα promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF-κB signaling pathway. *Bone* **45**, 367–376 (2009).

85. Haroon, N. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **65**, 2645–2654 (2013).
86. Chandran, V. et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology* **49**, 1399–1405 (2010).
87. Dalbeth, N. et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res. Ther.* **12**, R164 (2010).
88. Grcevic, D. et al. Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness. *J. Rheumatol.* **37**, 246–256 (2010).
89. Smolen, J. S. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 3–17 (2018).
90. Mease, P. J. & Coates, L. C. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 786–796 (2018).
91. Siebert, S., Millar, N. L. & McInnes, I. B. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 1015–1018 (2019).
92. Baeten, D. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1295–1302 (2018).
93. Coates, L. C. et al. Remission in psoriatic arthritis: where are we now? *Rheumatology* **57**, 1321–1331 (2018).
94. Ogdie, A. & Coates, L. The changing face of clinical trials in psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **19**, 21 (2017).
95. Nash, P. et al. Secukinumab versus adalimumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness up to 48 weeks using a matching-adjusted indirect comparison. *Rheumatol. Ther.* **5**, 99–122 (2018).
96. McInnes, I. B. et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* **395**, 1496–1505 (2020).
97. Mease, P. J. et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 125–131 (2020).
98. Dand, N. et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **143**, 2120–2130 (2019).
99. van Vugt, L. J., van den Reek, J., Hannink, G., Coenen, M. J. H. & de Jong, E. Association of HLA-C*06:02 status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* **155**, 708–715 (2019).
100. Masouri, S. et al. A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a Greek population and prediction of responses to anti-TNF-alpha and anti-IL-12/23 agents. *Mol. Diagn. Ther.* **20**, 221–225 (2016).
101. Chiu, H. Y. et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br. J. Dermatol.* **166**, 288–297 (2012).
102. Ryan, C. et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* **39**, 519–524 (2014).
103. Ovejero-Benito, M. C. et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics* **18**, 631–638 (2017).
104. Ovejero-Benito, M. C. et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics* **19**, 7–16 (2018).
105. Prieto-Perez, R. et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* **18**, 70–75 (2018).
106. Nishikawa, R. et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J. Dermatol.* **43**, 1273–1277 (2016).
107. Ovejero-Benito, M. C. et al. Polymorphisms associated with anti-TNF drugs response in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **33**, e175–e177 (2019).
108. Fabris, M. et al. The -308 TNF α and the -174 IL-6 promoter polymorphisms associate with effective anti-TNF α treatment in seronegative spondyloarthritis. *Pharmacogenomics J* **16**, 238–242 (2016).
109. Murdaca, G. et al. TNF- α gene polymorphisms: association with disease susceptibility and response to anti-TNF- α treatment in psoriatic arthritis. *J. Invest. Dermatol.* **134**, 2503–2509 (2014).
110. Tan, H. et al. Early clinical response to tofacitinib treatment as a predictor of subsequent efficacy: results from two phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* **28**, 3–7 (2017).
111. Strober, B. E. et al. Changes in C-reactive protein in patients with moderate-to-severe psoriasis switched to adalimumab therapy after suboptimal response to etanercept, methotrexate or phototherapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **28**, 1701–1706 (2014).
112. Kanelleas, A. et al. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin. Exp. Dermatol.* **36**, 845–850 (2011).
113. Scivo, R. et al. An observational prospective study on predictors of clinical response at six months in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab. *Clin. Exp. Dermatol.* **38**, 107–114 (2020).
114. Gratacos, J., Casado, E., Real, J. & Torre-Alonso, J. C. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 493–497 (2007).
115. Kristensen, L. E., Gulfe, A., Saxne, T. & Geborek, P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 364–369 (2008).
116. Muramatsu, S., Kubo, R., Nishida, E. & Morita, A. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis. *Mod. Rheumatol.* **27**, 137–141 (2017).
117. Pedersen, S. J. et al. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF α inhibitors. *Clin. Rheumatol.* **29**, 1301–1309 (2010).
118. Chandran, V. et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **40**, 866–871 (2013).
119. Wagner, C. L. et al. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 83–88 (2013).
120. Chimentì, M. S. et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* **30**, 23–30 (2012).
121. Gedeberg, A., Johansen, C., Kragballe, K. & Iversen, L. IL-20, IL-21 and p40: potential biomarkers of treatment response for ustekinumab. *Acta Derm. Venereol.* **93**, 150–155 (2013).
122. Lembo, S. et al. MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy. *J. Dermatol. Treat.* **25**, 83–86 (2014).
123. Pontifex, E. K. et al. Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy—a single centre, open-label study. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R7 (2011).
124. Collins, E. S. et al. A clinically based protein discovery strategy to identify potential biomarkers of response to anti-TNF- α treatment of psoriatic arthritis. *Proteom. Clin. Appl.* **10**, 645–662 (2016).
125. Ademowo, O. S. et al. Discovery and confirmation of a protein biomarker panel with potential to predict response to biological therapy in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 234–241 (2016).
126. Stober, C. et al. Prevalence and predictors of tumour necrosis factor inhibitor persistence in psoriatic arthritis. *Rheumatology* **57**, 158–163 (2018).
127. Kalden, J. R. & Schulze-Koops, H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* **13**, 707–718 (2017).
128. Mease, P. J. et al. Presence of poor prognostic factors may predict response to abatacept in patients with active psoriatic arthritis: results from a post hoc analysis from a phase III study [abstract 608]. *Arthritis Rheumatol.* **69** (Suppl. 10), (2017).
129. Padilla-Martinez, E. et al. Drug levels and antibodies against TNF-blockers in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis are associated with the activity but they do not predict it. *Curr. Rheumatol. Rev.* **15**, 329–335 (2019).
130. Jani, M., Chinoy, H. & Barton, A. Outpass. Association of pharmacological biomarkers with treatment response and long-term disability in patients with psoriatic arthritis: results from the outcomes of treatment in Psoriatic Arthritis Study Syndicate. *J. Rheumatol.* **47**, 1204–1208 (2019).
131. Mease, P. J. et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open* **1**, e000181 (2015).
132. Zhang, F. et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat. Immunol.* **20**, 928–942 (2019).
133. Fonseka, C. Y. et al. Mixed-effects association of single cells identifies an expanded effector CD4⁺ T cell subset in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaaq0305 (2018).
134. Donlin, L. T. et al. Methods for high-dimensional analysis of cells dissociated from cryopreserved synovial tissue. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 139 (2018).
135. Der, E. et al. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis. *JCI Insight* **2**, e93009 (2017).
136. Rao, D. A. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature* **542**, 110–114 (2017).
137. Stephenson, W. et al. Single-cell RNA-seq of rheumatoid arthritis synovial tissue using low-cost microfluidic instrumentation. *Nat. Commun.* **9**, 791 (2018).
138. Mizoguchi, F. et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis. *Nat. Commun.* **9**, 789 (2018).
139. Lewis, M. J. et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.* **28**, 2455–2470 e5 (2019).
140. EU Clinical Trials Register. Stratification of Biologic Therapies for RA by Pathobiology (STRAP)-EU: A Randomised, Open-Labelled Biopsy-Driven Stratification Trial in DMARD Inadequate Responder Patients Randomised to Etanercept, Rituximab or Tocilizumab. [Internet]. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Stratification+of+Biologic+Therapies+for+Rheumatoid+Arthritis+by+Pathobiology+> (2018).
141. Miyagawa, I. et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology* **58**, 336–344 (2019).
142. Coates, L. C. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/ Outcome Measures in Rheumatology consensus-based recommendations and research agenda for use of composite measures and treatment targets in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 345–355 (2018).
143. Albrecht, A. et al. The structural basis of MRI bone

- erosions: an assessment by microCT. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1351–1357 (2013).
144. Simon, D. et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 660–666 (2016).
 145. Kampylafka, E. et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 153 (2018).
 146. Cambre, I. et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat. Commun.* **9**, 4613 (2018).
 147. Jacques, P. et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 437–445 (2014).
 148. Finzel, S. et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum.* **63**, 1231–1236 (2011).
 149. Gravallese, E. M. & Schett, G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **14**, 631–640 (2018).
 150. Simon, D. et al. Effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on bone structure and strength in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* **21**, 162 (2019).
 151. Fukuda, T. et al. Dual energy CT iodine map for delineating inflammation of inflammatory arthritis. *Eur. Radiol.* **27**, 5034–5040 (2017).
 152. Canzoni, M. et al. Clinical and ultrasonographic predictors for achieving minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis: the UPSTREAM (Ultrasound in psoriatic arthritis treatment) prospective observational study protocol. *BMJ Open* **8**, e021942 (2018).
 153. Mandl, P. & Aletaha, D. The role of ultrasound and magnetic resonance imaging for treat to target in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* **58**, 2091–2098 (2019).
 154. Solmaz, D. et al. Musculoskeletal ultrasound can improve referrals from dermatology to rheumatology for patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **182**, 804–806 (2019).
 155. Glinatsi, D. et al. Validation of the OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging score (PsAMRIS) for the hand and foot in a randomized placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.* **42**, 2473–2479 (2015).
 156. Takata, T. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT is a powerful tool for detecting subclinical arthritis in patients with psoriatic arthritis and/or psoriasis vulgaris. *J. Dermatol. Sci.* **64**, 144–147 (2011).
 157. Chaudhari, A. J. et al. High-resolution ¹⁸F-FDG PET/CT for assessing disease activity in rheumatoid and psoriatic arthritis: findings of a prospective pilot study. *Br. J. Radiol.* **89**, 20160138 (2016).
 158. Rose, S. et al. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R161 (2014).
 159. Bridgewood, C. et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 929–933 (2019).
 160. Nerviani, A. et al. Histological and molecular portrait of the synovial tissue in early treatment-naïve psoriatic arthritis in comparison with rheumatoid arthritis [abstract OP0113]. *Ann. Rheum. Dis.* **78** (Suppl. 2), (2019).
 161. Olivier, M., Asmis, R., Hawkins, G. A., Howard, T. D. & Cox, L. A. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 4781 (2019).
 162. Yates, J. R. III Innovation: Structural proteomics goes global. *J. Proteome Res.* **17**, 3613 (2018).
 163. Marx, V. A dream of single-cell proteomics. *Nat. Methods* **16**, 809–812 (2019).
 164. Cheung, P., Khatri, P., Utz, P. J. & Kuo, A. J. Single-cell technologies — studying rheumatic diseases one cell at a time. *Nat. Rev. Rheumatol.* **15**, 340–354 (2019).
 165. Sharma, S. et al. Using single cell analysis for translational studies in immune mediated diseases: opportunities and challenges. *Mol. Immunol.* **103**, 191–199 (2018).
 166. Landhuis, E. Single-cell approaches to immune profiling. *Nature* **557**, 595–597 (2018).
 167. Bock, C., Farlik, M. & Sheffield, N. C. Multi-omics of single cells: strategies and applications. *Trends Biotechnol.* **34**, 605–608 (2016).
 168. Ang, M. Y. et al. Proteogenomics: from next-generation sequencing (NGS) and mass spectrometry-based proteomics to precision medicine. *Clin. Chim. Acta.* **498**, 38–46 (2019).
 169. Nesvizhskii, A. I. Proteogenomics: concepts, applications and computational strategies. *Nat. Methods* **11**, 1114–1125 (2014).
 170. Zhu, Y. et al. Discovery of coding regions in the human genome by integrated proteogenomics analysis workflow. *Nat. Commun.* **9**, 903 (2018).
 171. Mertins, P. et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer. *Nature* **534**, 55–62 (2016).
 172. Zhang, B. et al. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* **513**, 382–387 (2014).
 173. Rodriguez, H. & Pennington, S. R. Revolutionizing precision oncology through collaborative proteogenomics and data sharing. *Cell* **173**, 535–539 (2018).
 174. Blum, B. C., Mousavi, F. & Emili, A. Single-platform ‘multi-omic’ profiling: unified mass spectrometry and computational workflows for integrative proteomics-metabolomics analysis. *Mol. Omics* **14**, 307–319 (2018).
 175. Kim, M. & Tagkopoulos, I. Data integration and predictive modeling methods for multi-omics datasets. *Mol. Omics* **14**, 8–25 (2018).
 176. Buckley, C. D. Macrophages form a protective cellular barrier in joints. *Nature* **572**, 590–592 (2019).
 177. Culemann, S. et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature* **572**, 670–675 (2019).
 178. Croft, A. P. et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature* **570**, 246–251 (2019).
 179. Wynn, T. A. Two types of fibroblast drive arthritis. *Nature* **570**, 169–170 (2019).
 180. Ciuffa, R. et al. Contribution of mass spectrometry-based proteomics to the understanding of TNF- α signaling. *J. Proteome Res.* **16**, 14–33 (2017).
 181. Nash, P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* **389**, 2317–2327 (2017).
 182. Vamathevan, J. et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **18**, 463–477 (2019).
 183. Wang, F. & Preinerger, A. AI in health: state of the art, challenges, and future directions. *Yearb. Med. Inf.* **28**, 16–26 (2019).
 184. Libbrecht, M. W. & Noble, W. S. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nat. Rev. Genet.* **16**, 321–332 (2015).
 185. Tasaki, S. et al. Multi-omics monitoring of drug response in rheumatoid arthritis in pursuit of molecular remission. *Nat. Commun.* **9**, 2755 (2018).
 186. Gossec, L. et al. EULAR points to consider for the use of big data in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 69–76 (2020).
 187. Heads of Medicines Agencies, European Medicines Agency. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: ‘Evolving Data-Driven Regulation’ 1 (2020).
 188. Mullan, R. H. et al. Early changes in serum type II collagen biomarkers predict radiographic progression at one year in inflammatory arthritis patients after biologic therapy. *Arthritis Rheum.* **56**, 2919–2928 (2007).
 189. Connolly, M. et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor alpha and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis Rheum.* **64**, 1035–1045 (2012).
 190. Madland, T. M., Larsen, A. & Brun, J. G. S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity. *J. Rheumatol.* **34**, 2089–2092 (2007).

作者贡献

All of the authors contributed to researching data for the article, made substantial contributions to discussion of the content, writing the manuscript and reviewing and/or editing the manuscript before submission.

利益冲突

S.R.P. is founder of the UCD spin-out company Atturos. O.F. declares that he has received grants and/or honoraria from a number of pharmaceutical companies, including AbbVie, Amgen, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer and UCB. D.R.J. declares that he has received research/educational grants and/or honoraria from a number of pharmaceutical companies including AbbVie, Biogen, Celgene, Gilead, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer and UCB. D.R.J. acknowledges support for research time from the Cambridge Arthritis Research Endeavour (CARE). C.S. declares that she has received honoraria from Janssen, Lilly and UCB, and has been supported by the National Institute for Health Research and the Cambridge Arthritis Research Endeavour (CARE).

审稿人信息

Nature Reviews Rheumatology thanks R. Scarpa and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

相关链接

Accelerating Medicines Partnership: <https://www.nih.gov/research-training/accelerating-medicines-partnership-amp>

Maximising Therapeutic Utility in Rheumatoid Arthritis (MATURA): <http://www.matura.whri.qmul.ac.uk/>

The Genotype-Tissue expression (GTEx) project: <https://gtexportal.org/home/>

The Human Cell Atlas consortium: <https://www.humancellatlas.org/>

The Human Protein Atlas: <https://www.proteinatlas.org/>

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 陈乐锋, 李谦华, 林建子 (中山大学孙逸仙纪念医院)

审校: 戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)

纤维肌痛综合征的临床特点、发病机理及治疗进展

Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment

Piercarlo Sarzi-Puttini¹✉, Valeria Giorgi¹, Daniela Marotto² 和 Fabiola Atzeni³

¹Rheumatology Unit, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy.

²Rheumatology Unit, ATS Sardegna, Paolo Dettori Hospital, Tempio Pausania, Italy.

³Rheumatology Unit, Department of Internal and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy.

✉ email: piercarlo.sarziputtini@gmail.com

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

摘要: 纤维肌痛是以慢性广泛的疼痛, 乏力, 睡眠障碍和功能性症状为特点的一种综合征。其病因、诊断标准和分类标准仍有争议, 因此, 治疗策略也是如此。纤维肌痛是第三常见的肌肉骨骼疾病, 其患病率随年龄增长而增加。然而, 虽然随着更为精准的诊断标准的应用, 其诊断率有了提高。但是, 相当一部分医生仍然不能认识到该综合征。许多因素以独特的方式导致纤维肌痛的发展: 遗传倾向、个人经历、情感-认知因素、身心关系和应对压力的生物心理学能力。发病机理的多样性和维持疾病不使之进展, 需要一个多模式的治疗方法。个体化治疗是一个重要的考虑因素, 随着对纤维肌痛认识的深入, 人们发现存在着越来越多以不同临床表现为特征的纤维肌痛亚群。因此, 尽管依据循证方法治疗纤维肌痛是可取的, 但医生的治疗方法不可避免地是经验性的, 必须与患者建立强大的枢纽关系, 并制定共同的、现实的治疗目标。

纤维肌痛或纤维肌痛综合征是慢性广泛性疼痛 (CWP) 最常见的原因之一, 但是, 尽管疼痛是其主要和显著的特征, 纤维肌痛复杂而多症状的特点还包括如疲劳、睡眠障碍和功能性症状 (即, 不能以结构或病理学定义的原因来解释的医疗症状)。纤维肌痛在普通人群中是一种很常见的疾病^[1,2]; 然而, 由于缺乏有效的治疗方法, 目前还没有持续有效的治疗方法, 对于纤维肌痛的诊断和分类标准, 尤其是纤维肌痛的病因和发病机制缺乏共识。事实上, 纤维肌痛已被证明是一种神秘的综合征, 且就医学哲学上而言, 其是一种有趣的状况, 因为它已超出了疾病的机制定义^[3]。

在这篇综述中, 考虑到最新的研究、指导方针和临床经验, 我们对纤维肌痛疾病的负担、诊断和治疗提供了一个全面的、批判性的概述。我们描述了该综合征的临床方面, 包括随时间发展的不同诊断标准。我们还整合了纤维肌痛病因、致病机制的各种假设, 来帮忙记住医学上的生物心理社会模型和复杂的身心关系。特别地, 我们在此假设慢性疼痛和纤维肌痛可能以自下而上 (身体神经末梢到中枢神经系统) 和自上而下 (中枢神经系统到身体神经末梢) 机制发生, 因此心理致病过程 (例如, 创伤或压力) 可以共存, 但对于物理致病过程不是必要的 (例如, 炎症或退化过程)。最后, 我们讨论纤维肌痛的治疗, 深入探讨最有效和最新的、最有前途的治疗策略, 牢记个体化、以病人为中心的观点的重要性。我们基于临床专业知识和最新的 EULAR 纤维肌痛标准管理办法^[4], 试图为医生提

供一个新颖的和实用的工作管理流程, 以用于他们的日常临床实践。

流行病学

根据定义纤维肌痛诊断标准的差异, 所报导的纤维肌痛患病率有所不同。使用 1990 年 ACR 标准的研究报导其患病率在 0.4% (希腊) 到 8.8% (土耳其) 之间, 全球估计平均患病率为 2.7%, 全球纤维肌痛的平均女性男性比例为 3:1 (参考文献^[1])。一项针对五个欧洲国家 (法国、葡萄牙、西班牙、德国和意大利)^[5] 的研究估计, 总体人口患病率为 4.7%。然而, 在考虑后续的诊断标准集后^[2], 这些患病率可能会相差四倍之多。图 1 显示了不同国家不同研究^[1,5-16] 估计的纤维肌痛患病率的例子。

纤维肌痛是仅次于腰痛和骨关节炎的第三种最常见的肌肉骨骼疾病^[17]。患病率与年龄成正比, 在 50~60 岁时达到高峰^[11]。然而, 这些流行率的估计可能是不准确的: 管理数据 (即患者报告的发病率) 和流行病学数据 (即基于医生诊断的数据) 之间存在差异^[18], 因为相当一部分医生仍然没有认识到该综合征。

纤维肌痛患者的生活质量普遍较差, 反映在患者频繁就医的巨额医疗费用上。每年所需的咨询次数几乎是健康人的两倍^[19], 通过比较患者与随机人群样本^[20] 的费用, 估计纤维肌痛患者的总医疗费用是其他人的三倍^[20]。间接社会成本也很高, 主要是因为工作效率的丧失^[21,22]: 一

要点

- 纤维肌痛在普通人群中是一种相当常见的综合征，在全世界的患病率达到了 2~3%。
- 纤维肌痛的复杂多发性症状不仅包括慢性广泛性疼痛、疲劳和睡眠改变，还包括自主神经紊乱、认知功能障碍、对外界刺激的过敏、躯体症状和精神障碍。
- 由于症状的主观性和生物标志物的缺乏，临床诊断需要非常精细，诊断标准也在不断发展，早期诊断和预防仍然是一个难以实现的目标。
- 纤维肌痛的严重程度和进展或改善可以通过大量的综合测试来评估。
- 纤维肌痛的发病机制尚不完全清楚；假说指出，遗传易感性、压力性的生活事件、外周（炎症）和中枢（认知-情感）机制相互作用产生基于神经形态学改变的疼痛感知障碍（“伤害性疼痛”）。
- 治疗应该是多模式的，并建立在四个支柱（患者教育、健身、药物治疗和心理治疗）上；方法应该是个体的、基于症状的和逐步的，与患者建立共同的目标。

项研究表明，参与研究的患者中有 24.3% 在纤维肌痛发作 5 年后停止工作^[23]。

临床特点与诊断

纤维肌痛的症状

纤维肌痛是一种复杂的慢性疼痛，主要（但不仅）涉及肌肉骨骼系统。与其他风湿性疾病不同，纤维肌痛不是通过可见的临床症状表现出来的：体检仅显示在某些特定点（“压痛点”）对压力更敏感，尽管大多数人的这些区域的压痛往往比其他区域明显，无论他们是否患有纤维肌痛^[24]。纤维肌痛症状总结如图 2 所示。在本节中，我们将简要介绍每种症状。

基本特征。在纤维肌痛中，疼痛可以从头到脚影响整个身体。纤维肌痛患者会使用过多的疼痛描述词，他们的疼痛通常被描述为类似于神经病理性疼痛^[25]：20~30% 的患者报告四肢、手或躯干感觉异常，通常描述为刺痛感或针扎感^[26]。疼痛的类型、部位和严重程度取决于多种因素的调节，其中最重要的是工作活动、并发症（如肥胖^[27]）和温度变化^[28,29]。身体或精神压力也是导致疼痛恶化的一个已知因素^[22,30]。

纤维肌痛的另外两个最常见的症状是疲劳和睡眠障碍^[31-33]。疲劳可能是身体上的，也可能是精神上的。疲劳的程度差别很大，从轻微的疲劳到与流感等病毒性疾病相似的精疲力竭状态。睡眠问题包括任何类型的失眠或频繁觉醒。多数情况为非恢复性睡眠，即使睡眠质量和睡眠时长正常，纤维肌痛患者也经常报告没有足够休息的

感觉^[31,32]。

其他常见特点。认知功能障碍（尤其是“纤维雾”）和记忆障碍是纤维肌痛患者较严重的症状^[33]。抑郁、焦虑、疼痛或睡眠问题都会对认知症状产生负面影响，但它们并不能完全解释纤维肌痛患者的所有认知症状^[34]。

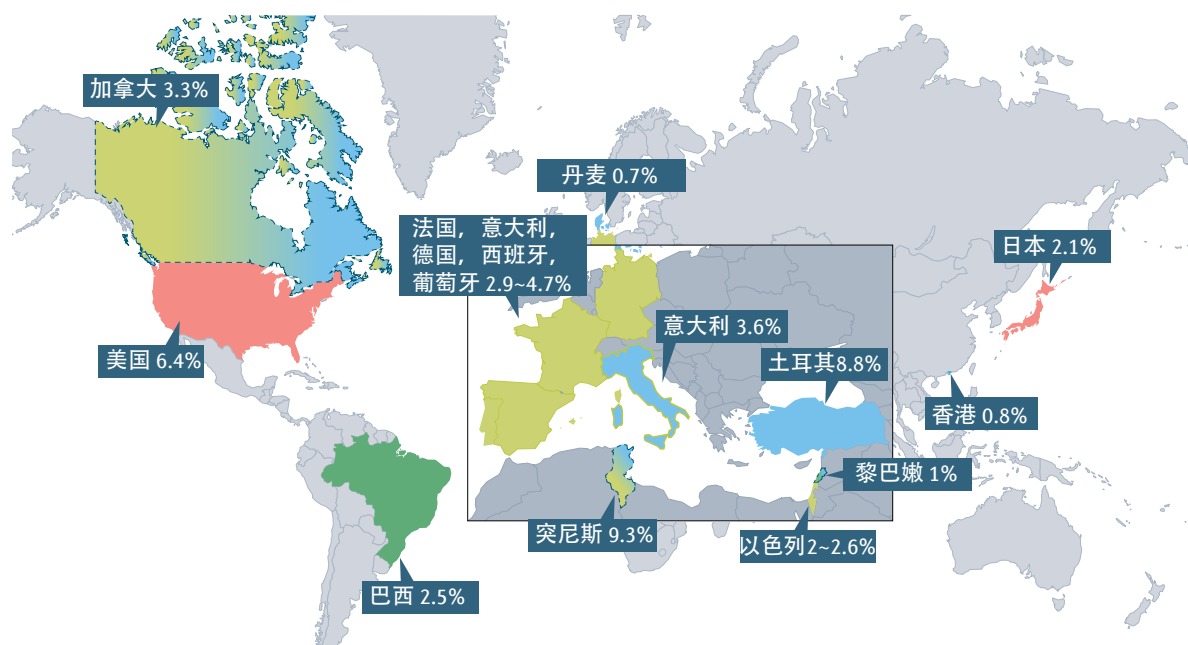
纤维肌痛患者的主诉经常涉及几乎所有器官和系统的许多其他临床症状，这些症状的严重程度因人而异，并且在整个疾病过程中每个患者的情况也各不相同^[35]。特发性、局部的疼痛综合征尤其常见。头痛，伴或不伴偏头痛病史，都是非常常见的，反之亦然，纤维肌痛在发作性偏头痛的个体中也是常见的^[36]。消化不良、腹痛、交替便秘和腹泻也是常见症状，可能是全面的肠易激综合征^[37]的一部分。许多患者会出现泌尿生殖系统疾病（如无尿路感染时出现尿急^[38]、痛经或外阴前庭炎，从而导致性交困难^[39]）。另一个常见症状是僵硬^[33,40]，尽管晨僵通常不超过 60 分钟。

自主神经紊乱表现在所有身体部位，并与病情的严重程度相关^[41,42]。患者可以报告口干（口干燥症）和眼睛干燥（干眼症）、视力模糊和畏光以及雷诺现象的主观感觉^[43]。超过 30% 的患者出现下肢不适，需要连续移动双腿（不宁腿综合征）^[44-46]。纤维肌痛患者通常也有不稳定或摇摇晃晃的感觉，尤其是在长时间直立后^[47]。

从心理上讲，纤维肌痛患者主要特点是负性情感，也就是说，普遍存在与悲伤状态相关的负面情绪^[48]。这种心理忧伤的状态可能伴随出现全面的精神障碍，精神障碍在纤维肌痛患者中很常见，可显著影响患者的生活，甚至影响疾病的严重程度^[49]。纤维肌痛患者中焦虑障碍的终生患病率为 60%，14~36% 的患者中能观察到抑郁，而健康人中这一比例为 6.6%^[50]。在有纤维肌痛患者的丹麦人群中，自杀的风险是普通人群的 10 倍^[51]，这一点在随后的系统回顾^[52]中得到证实。然而，纤维肌痛患者抑郁症状的发生并不比类风湿关节炎或癌症等其他疼痛性疾病更常见，这可能与心理压力的适应不良有关^[30]。

诊断标准

在过去 30 年左右的时间里，正在进行的研究已经发表了至少五版不同的纤维肌痛分类和诊断标准（总结见表 1）。最早的标准集将纤维肌痛描述为具有各种相关症状的 CWP 疾病^[53]，但 1990 年的 ACR 分类标准^[43]仅考虑 CWP（定义为身体左侧和右侧、腰部上方和下方的疼



标准和/或问卷调查	国家或地区	研究	总患病率 (%)
1990 ACR	香港	Scudds 等 (2006) ^[13]	0.8
	丹麦	Prescott 等 (1993) ^[15]	0.7
	意大利	Salaffi et al. (2005) ^[16]	3.6
	土耳其	Turhanoglu 等 (2008) ^[8]	8.8
ACR 2010 标准	日本	Nakamura 等 (2014) ^[7]	2.1
	美国	Vincent 等 (2013) ^[12]	6.4
LFESSQ	以色列	Ablin 等 (2012) ^[14]	LFESSQ-4: 2.6 LFESSQ-6: 2.0
	法国, 意大利, 德国, 西班牙, 葡萄牙	Branco 等 (2009) ^[5]	LFESSQ-4: 4.7 LFESSQ-6: 2.9
COPCORD	巴西	Rodrigues Senna 等 (2004) ^[10]	2.5
LFESSQ 和 ACR 1990 标准	加拿大	White 等 (1999) ^[11]	3.3
	突尼斯*	Guermazi 等 (2008) ^[9]	9.3
COPCORD 和 ACR 1990 标准	黎巴嫩	Chaaya 等 (2011) ^[6]	1
	World	Queiroz (2013) ^[1]	2.7

图 1 使用不同诊断标准或问卷估计评估的各地区纤维肌痛的患病率。采用各种诊断标准和问卷，如伦敦纤维肌痛流行病学研究筛查问卷（LFESSQ；以浅绿色显示）、以社区为导向的风湿性疾病控制计划（COPCORD；以深绿色显示）等，对世界不同地区的纤维肌痛患病率进行了估计，ACR 1990 分类标准（蓝色显示）和 ACR 2010 诊断标准（红色显示）。应当指出，由于采用不同的评估方法，无法直接比较不同区域的流行情况。* 通过应用 ACR 1990 分类标准，邀请筛查阳性的个人进行检查，以确认或排除纤维肌痛的存在。

痛，以及中轴骨（颈椎或胸椎、前胸或下背部）疼痛和压痛（定义为触诊 18 个压痛点中 ≥ 11 个压痛点的疼痛），并不包括其他症状或排除标准。然而，压痛点检查的要求（这取决于检查者，本质上是个体内和个体间的变量）使得 1990 年的 ACR 标准不适用于临床环境。随后的 2010 年和 2011 年 ACR 标准 ^[54,55] 将纤维肌痛的定义改为多症状紊乱，并取消了作为诊断要求的压痛点检查；然而，尽管标准重新将相关症状视为重要症状，也许对慢性疼痛的核

心症状强调得太少了。2016 年修订的 2010/2011 ACR 诊断标准 ^[56] 强调了“全身疼痛”的概念，这也是 2018 年发布的 ACTION-APS 疼痛分类诊断标准的核心（参考文献 ^[40]）。

在制定这些标准时，纤维肌痛工作组主要关注全身疼痛（定义为多部位疼痛）、睡眠问题和疲劳，但也考虑了其他支持性诊断特征，如认知障碍、触摸压痛、肌肉骨骼僵硬和环境敏感性（例如，对冷、光或噪声敏感），目的是提供更实用的标准。

纤维肌痛诊断的核心问题和障碍是缺乏生物标志物。过去 5 年来，研究人员研究了可能有助于诊断和监测的新分子（包括 microRNA、蛋白质组和代谢组分析），但是，尽管结果很有希望，这一研究领域仍处于起步阶段^[57]。

简言之，纤维肌痛的诊断有很好的临床意义。由于体检的有效性和重复性较差^[18]，体检在诊断上没有帮助，但对于排除可能解释疼痛和疲劳的其他疾病至关重要。纤维肌痛没有病理学特征，因此诊断线索必须通过全面的病史采集^[18]。

筛选工具

已开发出一些常规筛查工具，以帮助全科医生确定那些最有可能发展成纤维肌痛的患者。这些工具包括纤维肌

痛快速筛查工具（由六个一般问题^[58]组成）和纤维肌痛检测测试^[59]（涵盖疼痛和所有纤维肌痛影响的领域，以及患者的态度和病史）。2019 年，简易纤维肌痛筛查问卷也被确认为有用的筛查工具（参考文献^[60]）。全科医生可以利用这些工具来检测患有纤维肌痛甚至有纤维肌痛风险的患者，以便将患者转诊给专家。

预防，以及纤维肌痛的早期诊断，仍然是一个难以实现的目标，主要是由于缺乏确定的危险因素（见假设致病机制一节）。此外，关于早期诊断对临床进展影响的数据不足；尽管如此，早期认识可以在早期阶段开始非药理学方法的使用，如心理治疗或锻炼治疗，并阻止对药理学治疗的需要，因此限制了其不良反应。

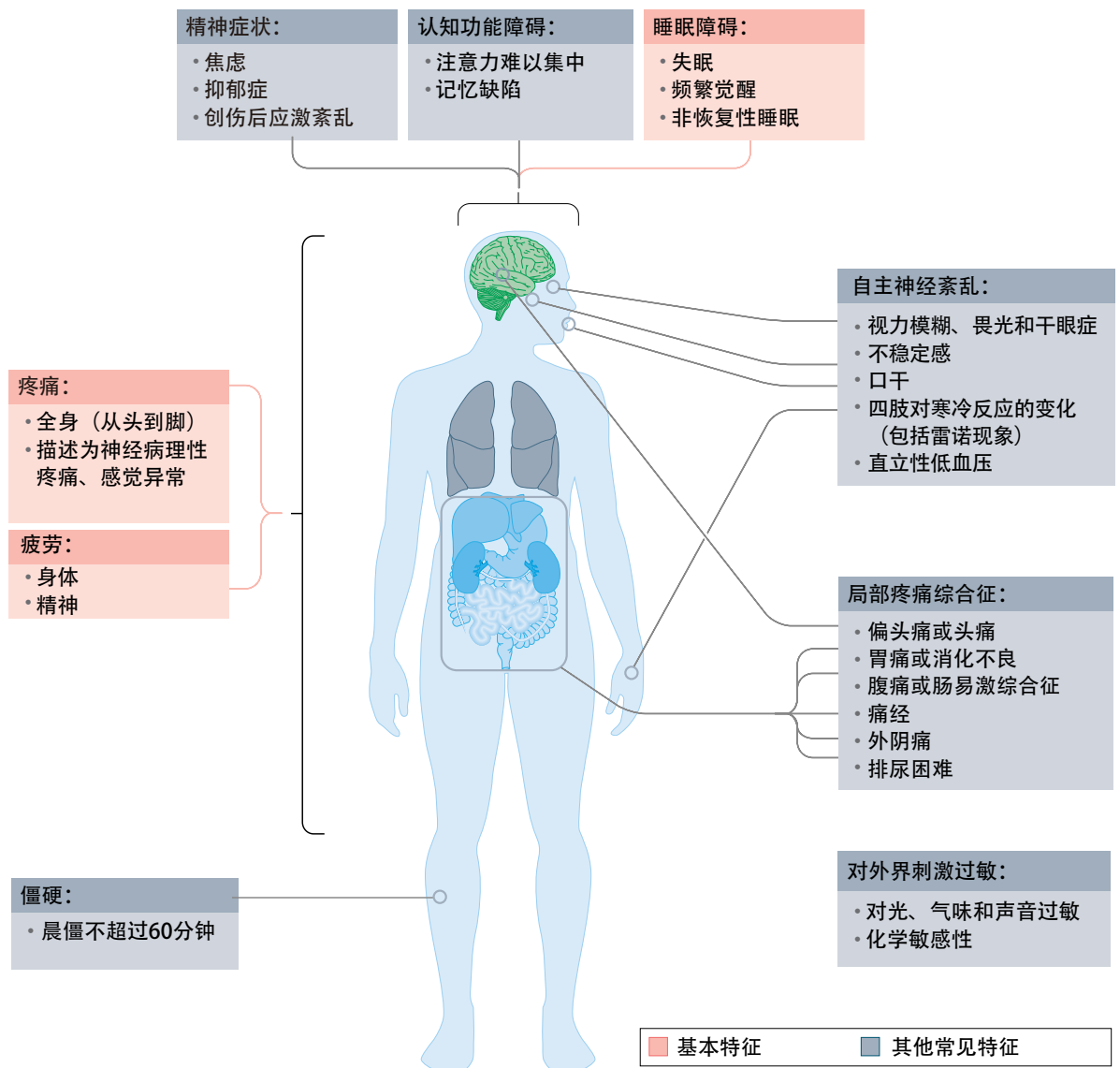


图 2 主要纤维肌痛症状。 纤维肌痛症状复杂。症状可分为两组：基本特征（粉红色），包括最具特征的纤维肌痛症状，且根据最新标准，这些症状对诊断至关重要；其他常见特征（灰色）。

表 1 纤维肌痛的分类和诊断标准

标准集	疼痛测定	压痛点	相关症状	诊断或分类	参考文献
ACR 1990 年分类标准	广泛性疼痛表现为四个象限的疼痛（身体左右两侧，腰部以上和以下）；加上轴性骨骼疼痛（颈椎或前胸或下腰部疼痛）	是（ $\geq 11/18$ ）	不包括	广泛疼痛和至少 11 个压痛点，至少持续 3 个月	⁴³
ACR 2010 初步诊断标准	WPI 的使用：在过去一周内，患者报告的身体疼痛部位的 0–19 个计数 ^a	否	SSS 中包括的各种症状，三种症状（疲劳、清醒、认知状态）的严重程度的得分总和加上一般的躯体症状之和的得分（0–12 分制）	WPI ≥ 7 且 SSS ≥ 5 ；或 WPI 3–6 且 SSS ≥ 9 类似水平的症状出现至少 3 个月 病人没有一种能充分解释疼痛的疾病	⁵⁵
ACR 2011 对 ACR 初步诊断标准的修改（设计用于流行病学和临床研究，而不是临床诊断） ^b	WPI 的使用：在过去一周内，患者报告的身体疼痛部位的 0–19 个计数 ^a	否	SSS 中包括的各种症状，三种症状（疲劳、清醒、认知状态）的严重程度的得分总和加上前 6 个月内出现的下列症状的总数：头痛、下腹疼痛或痉挛和抑郁（0–12 分制）	WPI ≥ 7 且 SSS ≥ 5 ；或 WPI 3–6 且 SSS ≥ 9 类似水平的症状出现至少 3 个月 病人没有一种能充分解释疼痛的疾病 标准还包括纤维肌痛严重程度评分（WPI 和 SSS 之和），这是纤维肌痛严重程度的定量测量	⁵⁴
2016 年对 2010/2011 ACR 纤维肌痛诊断标准的修订版	全身疼痛定义为 5 个区域中至少 4 个区域（左上、右上、左下、右下和轴部区域）的疼痛。下颚、胸部和腹部的疼痛不是广义疼痛定义的一部分 WPI 的使用：在过去一周内，患者报告的身体疼痛部位的 0–19 个计数 ^a	否	SSS 中包括的各种症状，三种症状（疲劳、清醒、认知状态）的严重程度的得分总和加上前 6 个月内出现的以下症状的总数：头痛、下腹疼痛或痉挛和抑郁	WPI ≥ 7 且 SSS ≥ 5 ；或 WPI 4–6 且 SSS ≥ 9 全身疼痛 类似水平的症状出现至少 3 个月 纤维肌痛的诊断是有效的，无论其他诊断和不排除其他疾病的存在	⁵⁶
纤维肌痛的 AAPT 核心诊断标准	MSP 的使用：报告为身体疼痛部位的 0–9 个计数（包括头部、右臂、左臂、胸部、腹部、上背部和脊柱、下背部和脊柱（包括臀部）、左腿和右腿）	否	中度至重度睡眠问题或中度至重度疲劳	MSP ≥ 6 中度至重度睡眠问题或疲劳 症状已出现至少 3 个月	⁴⁰

AAPT, 美国疼痛学会疼痛分类法；MSP, 多部位疼痛；SSS, 症状严重度评分；WPI, 广泛疼痛指数。^a WPI 评估的区域：左肩带、右肩带、左髋（臀部或大转子）、右髋（臀部或大转子）、左下颌、右下颌、上背、下背、左上臂、右上臂、左大腿、右大腿、胸部、颈部、腹部、左下臂、右下臂、左小腿和右小腿。^b 这一修订使这些标准能够在流行病学和临床研究中使使用，而无需检查者（但不应用于自我诊断）。^c 表示 2011 年的标准是基于自我管理的可能性和问卷调查。

患者评估

对纤维肌痛的评估应该是整体的，不仅要考虑患者所经历的所有症状，还要考虑减轻或加重的因素以及纤维肌痛对日常生活、功能状态和工作能力的影响。这种方法对于确定患者和医生共同的治疗目标至关重要。

一般人群中纤维肌痛症状（如睡眠障碍、疲劳、认知和躯体症状）的存在和严重程度通常呈钟形曲线^[61]。这种变量意味着该综合征的诊断完全是主观的，涉及到通常被称为“fibromyalgiansness”^[62]的连续变量二分法，这个量表基本上可以解释为纤维肌痛的可能性^[63,64]。在个体中使用不同的量表来评估纤维肌痛，不仅对于发现“纤维肌痛”

的程度或病情的严重程度很重要，而且对于建立一个基线来评估随访期间的改善情况也很重要。这些评估必须可靠、使用简单，并在临床实践中得到验证，但最重要的是，它们应该考虑到慢性疼痛的多层面性^[65]。

纤维肌痛和 CWP 可以通过有效的单一和复合测试进行评估^[66]。最广泛使用的测试包括纤维肌痛影响问卷（FIQ）^[67]及其修订版（FIQR）^[68,69]、纤维肌痛评估状态（FAS）^[70,71]、纤维肌痛调查标准（FSC）^[72]和患者健康问卷 15（PHQ15）^[73]。各种研究假设纤维肌痛活动水平在每个问卷可被视为的缓解（FIQ<39, FSC<12, PHQ15<5）^[67,70,73]，但从患者的角度来看，临床改善的目标应该是功能的改善。

假设的致病机制

疼痛

纤维肌痛的一个重要症状是慢性广泛的肌肉骨骼疼痛。一般来说，疼痛可分为三类：伤害性疼痛、神经病理性疼痛和变型性伤害性疼痛^[74]。从生理上讲，疼痛是一种报警系统，它警告身体存在潜在的有害情况，称为“伤害性疼痛”。在某些情况下，疼痛失去了作为报警信号的功能，例如当疼痛在原始刺激结束后持续存在，或者疼痛是由完全无害的刺激开始的。这种疼痛可能是由神经系统的真正损害（称为“神经病理性疼痛”）或是对神经系统的可逆性改变（称为“变型性伤害性疼痛”）引起的。在后一种情况下，这种变化增加了控制系统的灵敏度，通常决定哪些刺激应该被解释为痛苦的，哪些刺激不应该被解释为痛苦。这种疼痛类型与纤维肌痛的描述一致，是中枢敏感性综合征病因学组的一部分。临床上，纤维肌痛具有许多中枢敏感化（也称中枢过度活化）^[76,77]：痛觉过敏、异常性疼痛^[78]、时间总和^[79,80]和对各种外界刺激（如声音或光照^[81-83]）的超敏化。

纤维肌痛中的变型性伤害性疼痛

在过去的 20 年里，研究人员已经确定了与纤维肌痛变型性伤害性疼痛相关的神经生物学特征。新的证据表明，纤维肌痛患者大脑中弥漫性疼痛的处理过程发生改变，表现为大脑中专门用于感受疼痛区域的激活（即，纤维肌痛患者比健康人仅需要更少的压力来显示相同水平的大脑活力）^[85-89]、连接性改变^[90]和与视觉线索有关的大脑活动的减少，这些视觉线索表示即将发生的疼痛刺激（疼痛预期）或其即将结束（预期镇痛）^[91]。各种研究表明，纤维肌痛患者内源性疼痛抑制信号功能激活和交连发生改变（意味着各种伤害性和抗伤害性系统之间存在不平衡）^[92-95]。此外，与健康人相比，纤维肌痛患者参与处理伤害性刺激的皮层和皮层下区域的灰质较少，特别是扣带皮层、额叶眶和脑岛^[96]的灰质，目前尚不清楚这些改变是否在 CWP 和超敏反应发生之前就已经存在。

这种伤害性和抗伤害性系统之间的不平衡也存在于微观层面。与健康人相比，纤维肌痛患者的脑脊液中检测到 P 物质（一种介导疼痛易化的神经递质，尤其是时间总和）水平升高^[97]。纤维肌痛患者参与疼痛调节的大脑区域（包括伏隔核、杏仁核和背扣带回）的 μ -阿片受体可用性也较低，脑脊液中的阿片受体水平高于健康人^[98,99]。与纤维

肌痛期间下行镇痛通路的低活性相一致，纤维肌痛患者体液中而去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经递质的水平低于健康人^[100,101]，疼痛刺激期间大脑多巴胺能活性减弱^[102,103]。最后，超敏可能反映为大脑中对疼痛调节重要区域兴奋性的神经递质过多^[104,105]。

确定这些伤害性改变的原因是困难的，但很清楚的是纤维肌痛不太可能为单一的病因。遗传背景似乎有一个基本的作用，因为纤维肌痛患者经常报告慢性疼痛的家族史，研究已经确定纤维肌痛或肌肉压痛^[106-108]的显著家族聚集性，以及与纤维肌痛相关的伤害性通路基因的各种多态性^[109,110]。除了这种遗传因素，其他各种外周和中枢机制也起到一定作用。这些致病机制之间的相对贡献和关系如图 3 所示。

外周机制

来自外周的疼痛刺激可能会启动或加强伤害性过程，而这些外周疼痛源可能来自关节这一事实可能解释了风湿性疾病患者纤维肌痛患病率较高的原因^[111,112]和广泛治疗风湿性疾病如骨关节炎有利于改善纤维肌痛的症状^[113]。除了疼痛的外周来源（如关节炎），外周神经系统的改变也可能参与。研究人员试图用小纤维功能障碍来解释纤维肌痛感觉障碍，许多研究证实纤维肌痛患者存在小纤维神经病变（纤维丢失和轴突直径减小）^[114]，尽管这一发现可能对纤维肌痛特异性不高^[115]。此外，根据神经炎症系统的结果，提出一个新的假设，即免疫系统激活能够调节伤害性通路的兴奋性^[116]。这一假说首先是基于纤维肌痛患者血清中促炎物质和器官特异性及非特异性自身抗体的检测而提出的^[117,118]。一些研究人员长期以来一直认为感染可能诱发纤维肌痛，因为纤维肌痛在感染丙型肝炎病毒、艾滋病毒或伯氏疏螺旋体的个体中更为普遍，尽管这一发现并不令人信服^[119,120]。

中枢性机制

应付压力。许多纤维肌痛患者将应激源与病情的发生和恶化联系起来^[33]，多项研究报告纤维肌痛与创伤或药物滥用^[121-123]之间存在关联。纤维肌痛患者的适应力和有效应对策略可能确实较低^[30]。这些低适应力表现为患者的低心率变异性（HRV）（HRV 是自主神经系统对环境需求的交感和副交感激活的有力指标）^[124-126]。一个有趣的假设是，交感自主神经系统在纤维肌痛中表现出高活性，但也表现

中枢神经系统:

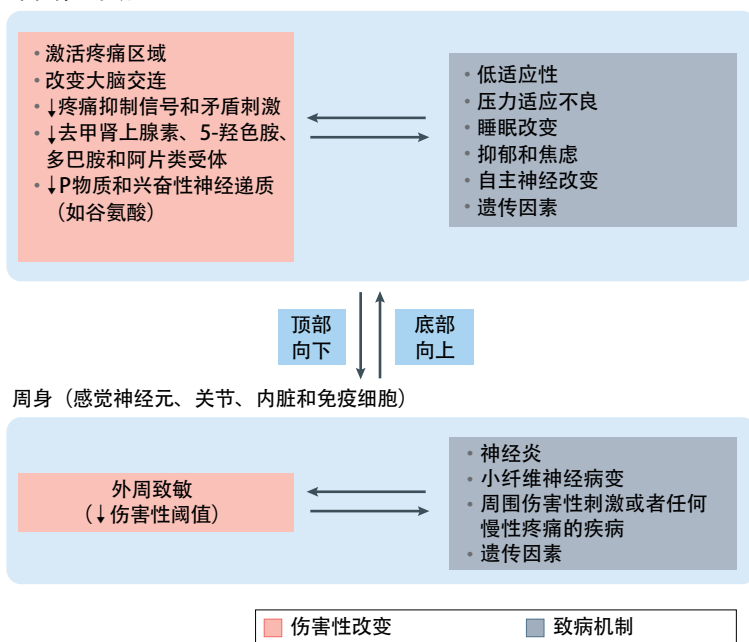


图3 纤维肌痛中潜在致病机制和伤害性改变之间假设的相互作用。 纤维肌痛的病因和与纤维肌痛相关的伤害性改变的根本原因尚不完全清楚。各种机制之间的相互作用，包括遗传易感性、应激性生活事件和外周(炎症)和中枢(认知-情感)机制，被认为会导致神经形态学改变(“伤害性疼痛”)和疼痛感知障碍。此图说明了各种致病机制(灰色框中显示)和主要伤害性改变(红色框中显示)之间的潜在相互作用。这些致病机制以因果的方式影响伤害性改变，但反过来也认为是正确的(例如，痛觉增强会对睡眠产生负面影响)。中枢神经系统和身体神经末梢之间也可能发生相互的致病关系，这种关系是自下而上和自上而下的：前者主要是炎症性和痛觉性的，而后者主要是心理性和认知-情感性的。5HT, 5-羟色胺。

出低反应性，减弱了对应激源的反应。自主神经系统激活的改变(自主神经失调)可能是许多纤维肌痛症状的原因，如平衡失调和低血压发作^[127]。低HRV与纤维肌痛患者存在的神经形态学改变^[128]有关，包括扣带回皮质中低密度灰质的出现^[128,129]。此外，低适应力与增加发生创伤后应激障碍、焦虑或情绪障碍的可能性有关，这些在纤维肌痛人群中非常普遍^[130]。由于适应力策略的发展是治疗此类疾病的一个重要因素^[131,132]，快速适应和应对策略可能是治疗纤维肌痛和慢性疼痛的一个有希望的方法^[133]。

认知因素。疼痛不仅仅是一种感官体验，它是一种精神状态，必然涉及教育、社会和认知因素，这符合日益被认可的医学生物心理社会模式^[134]。当面对不利情况时，不适应的应对方式(例如，低水平的自我效能感、对疼痛刺激的高敏感度、回避和灾难化)将不能有效地调节疼痛，影响主观疼痛的强度和患者的总体健康，以及增加大脑与疼痛相关区域的活动^[135-139]。这种机制可以称为对疼痛的认知-情感敏感。

另一个并发症是纤维肌痛患者的心理变化更频繁，并可能升级为全面的精神障碍^[140]。抑郁症在纤维肌痛患者中非常普遍，但同时也是其他慢性疼痛状况的共同特征^[141]。很难确定这些改变是伴随条件而来，是在条件之前，还是在条件之后发生。疼痛和抑郁之间的关系似乎是双向的：慢性抑郁可引起中枢敏感化，从而降低伤害性阈值，慢性疼痛可与情绪变化相关，从而导致抑郁状态^[142]。此外，在抑郁症的不同症状(情感、认知和躯体症状)中，躯体症状往往与许多慢性功能障碍性疼痛综合征(头痛、腰痛和内脏痛)的躯体症状重叠。

睡眠。纤维肌痛和心理改变之间的相互联系可能也适用于睡眠改变^[144]。CWP以一种涉及自主神经系统的恶性循环方式破坏睡眠^[145]，但睡眠质量也与疼痛严重性^[146,147]有因果关系。1975年的一项研究首次表明，患有纤维肌炎(纤维肌痛的一个古老术语)的人会经历客观的睡眠障碍，同样的症状也会在睡眠不足的健康人身上诱发^[148]。自这项初步研究以来，临床试验表明，通过药物或非药物治疗改善睡眠质量可以减轻纤维肌痛患者的疼痛和疲劳^[144]。此外，一些证据表明，睡眠障碍与焦虑或抑郁之间存在双向关系^[149]，挪威一项大规模人群研究的数据表明，青少年睡眠质量差易患精神疾病^[150]。

治疗

许多因素以独特的方式参与纤维肌痛的进展^[61]：遗传倾向、个人经历、情感-认知因素、身心关系^[151]和应对压力的生物心理学能力。从这个意义上说，纤维肌痛可以看作是一种表现身心高度连接的疾病，而不是身心分离^[3]。因此，纤维肌痛需要整体和全面的治疗。事实上，治疗纤维肌痛患者的方法以综合和多学科干预为特点^[152]。在这一节中，我们描述了各种可用于纤维肌痛治疗的干预措施。我们认为纤维肌痛的治疗可分为四大支柱：患者教育、健身、药物治疗和心理治疗(图4)。我们建议的治疗策略，如图4所示，不仅考虑了EULAR对纤维肌痛治疗的最新建议^[4]，还考虑了现实的临床经验和现实的患者期望和目标。事实上，我们建议立即开始药物治疗，主要是因为患者通常在症状出现数年后才被确诊^[153]。

患者教育

管理纤维肌痛患者的一个重要步骤是确保患者在服

用任何药物前了解自己的病情^[154-157]。让患者确信纤维肌痛是一种真正的病理状态，并使他们接受这种痛苦，这一点至关重要，要明确指出，尽管这种疾病是致残的，但这种情况并不是进展性的，也不是由于周围组织损伤所致。还应告知患者，他们将在纤维肌痛管理中发挥主导作用，并应发展自己的特殊技术和方法，以最大限度地提高他们的生活质量。这种方法是“自我管理”方法的范例，应该在任何慢性疾病的情况下使用。此外，由于压力、情绪和睡眠障碍在纤维肌痛中起着重要作用，因此应鼓励患者学习良好的睡眠保健和放松技巧，并参加正式的减压计划，如有必要，包括心理咨询。重要的是，只要干预措施不会造成任何伤害，就可以鼓励患者根据个人需要继续采取非药物措施。药物治疗可能有助于缓解某些症状，但如果不采用这些核心自我管理策略，患者将很少有实质性改善^[154,158]。

健身

EULAR 关于纤维肌痛管理的最新建议强调了在纤维肌痛管理中首先使用非药理措施的重要性，但唯一的“强烈”建议是赞成锻炼^[4]。与其他慢性病一样，健身是关键，应该包括减肥、有氧和加强锻炼以及饮食调整，这些都是重要的疾病改善因子^[4]。减轻体重能改善体态和保持健康，同时减少肥胖引起的炎症和周围伤害性刺激的输入。强烈建议有氧运动，因为它可以改善纤维肌无力症患者的疼痛和身体功能，但是由于去条件作用和某些心理因素，训练的的开始对某些患者来说可能是困难的^[161]。建议最佳心血管健康训练包括每周3次至少20分钟有氧运动。关于营养，尽管纤维肌痛患者的营养不足率或饮食方案不正确可能高于一般人群^[162]，但不建议采用精确的饮食或维生素摄入调节，因为目前没有关于正确营养谱^[163]的明确数据。

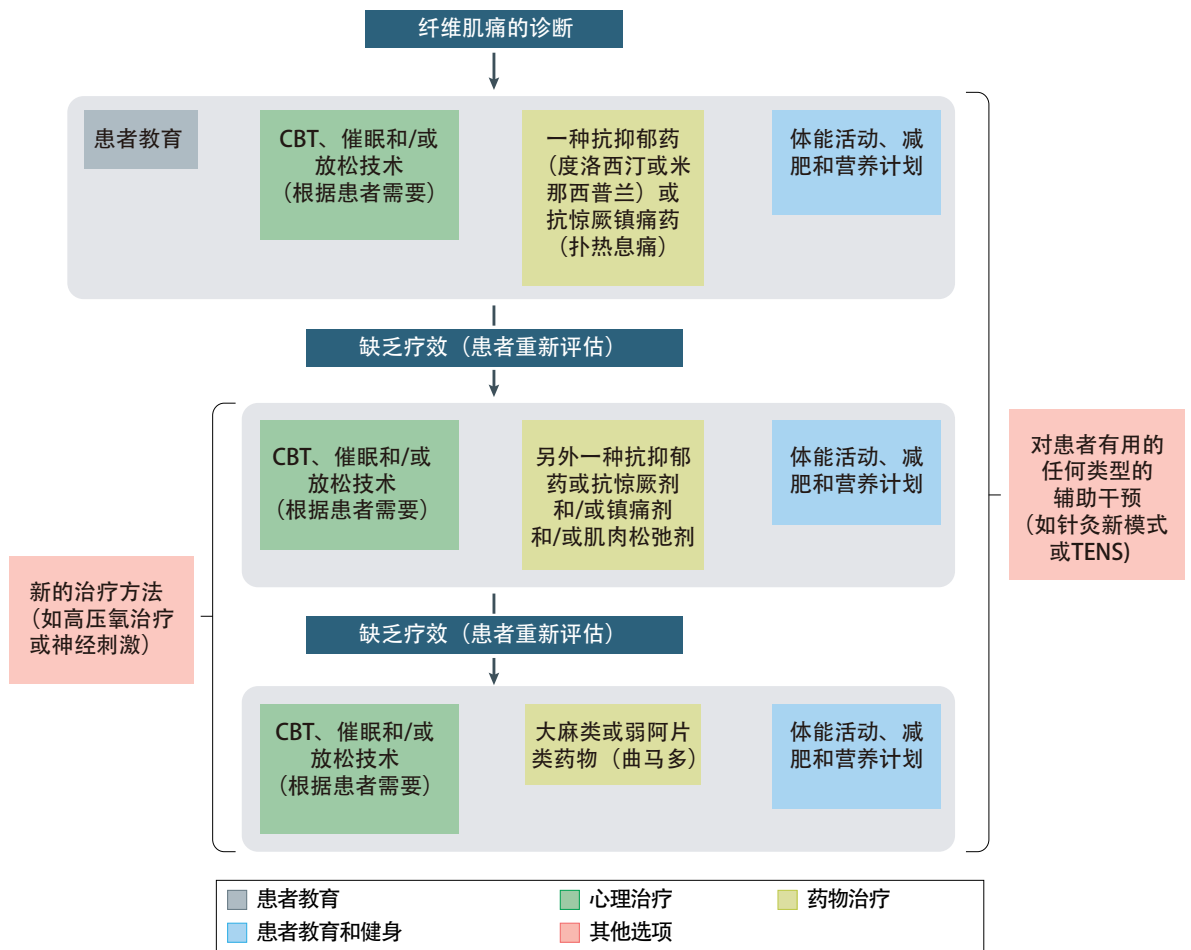


图 4 纤维肌痛的拟议治疗策略。 这里显示了我们提出的治疗纤维肌痛患者的流程图，这是建立在科学文献（在正文中讨论），最新的 EULAR 建议^[4]和现实生活中的临床经验的基础上。此流程图与 EULAR 建议之间的主要区别在于，我们在此同时从药物和非药物治疗开始（EULAR 建议具有顺序工作流程，而不是并行工作流程，并从非药物治疗开始），并遵循文本中描述的“四大支柱概念”[患者教育（灰色）、心理治疗（深绿色）、药物治疗（浅绿色）和健身（蓝色）]。其主要思想是，所有治疗支柱应从纤维肌痛治疗开始就应用，如果一种方法（主要是药物治疗）缺乏疗效，则应根据患者的需要修改治疗方法。该方案不应严格应用于临床实践，而应始终根据患者的需要和偏好进行个性化。CBT，认知行为疗法；TENS，经皮神经电刺激。

药物治疗

药物治疗应以机制为导向的方式进行镇痛^[164]。按照这种方法，中枢作用药物可有效治疗纤维肌痛，特别是抗抑郁药和抗惊厥药^[155]，通过促进下调途径和减少灰质后角敏化，或降低系统性的过度兴奋性，来增加疼痛抑制性神经递质的存在^[155]。本文讨论了最一致、证据量最大的纤维肌痛常用药物。这些药物及其相关的不良反应列于表 2。

抗抑郁药。系统的文献综述和荟萃分析表明，抗抑郁药阿米替林治疗纤维肌痛非常有效，特别是在减轻疼痛和疲劳方面^[165,166]，尽管所回顾的大多数研究都比较陈旧，方法学上也有局限性^[167]。需要治疗以达到 30% 疼痛减轻的平均患者人数为 4 例^[4,165]。有趣的是，阿米替林对睡眠也有中度影响，对疲劳也有轻微影响^[165]。

度洛西汀和米那普仑在治疗纤维肌痛方面都比安替剂更有效，并且 FDA 批准其用于纤维肌痛，尽管增加的益处很小，且这些药物对纤维肌痛的其他症状没有任何影响^[168]。一项系统综述^[169]的数据表明，在度洛西汀治疗组中，需要治疗的人数是 8 例^[169]，重要的是，无论是否存在并发症，这种药物都能改善重度抑郁症患者疼痛。然而，不良反应可导致退组，短期研究的退组率在 9% 到 23% 之间，长期研究的退组率在 11.4% 到 27.2% 之间^[167]，但 these 不良反应可通过使用慢剂量滴定法加以限制。需要注意的是，米那普仑^[170]的随机对照试验结果表明其在疼痛调节、全身疼痛、机械和热阈值、痛觉超敏、认知和耐受性方面无效。

抗惊厥药。抗惊厥药已广泛用于纤维肌痛治疗^[171]。在加巴喷丁类药物中，加巴喷丁的益处尚不确定^[172]，而各种荟萃分析的结果表明，普瑞巴林对一些纤维肌痛患者是有效和安全的^[173-175]。普瑞巴林是目前唯一一种被 FDA 批准用于治疗纤维肌痛的抗惊厥药，尽管其副作用很常见，尤其是头晕^[171]。

肌肉松弛剂。环苯扎林在结构上与三环类抗抑郁药有关，但被批准为肌肉松弛剂；该药物可改善纤维肌痛患者的疼痛和生活质量（尤其是睡眠），但不会引起疲劳^[176]。替扎尼定是一种 α_2 受体激动剂，具有抗焦虑、镇痛、镇静等作用^[177]，已用于治疗肌筋膜疼痛紊乱^[178]，对纤维肌痛^[179]有一定的帮助。

止痛药。阿片类药物治疗纤维肌痛的作用有限^[180]。

纤维肌痛患者内源性阿片样物质活性发生改变，阿片样物质受体利用率低，但生物流体中阿片肽浓度高^[98,99]，这可能解释了为什么阿片类药物通常不是很有效，而纳曲酮（一种阿片受体拮抗剂，对非阿片受体也有拮抗作用，并且有神经保护和镇痛作用）被假设有一些益处^[181,182]。因此，通常应避免使用阿片类药物，尤其是因为它们有不利获益风险^[183]。唯一被证明对纤维肌痛患者有效的阿片类药物是曲马多，单独或联合扑热息痛。曲马多作为 μ -阿片受体的弱激动剂和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）而发挥作用。大量证据表明，扑热息痛和非甾体抗炎药等传统镇痛药物对治疗纤维肌痛^[184]无效，但是这些药物对于治疗伴随的周围疼痛，如骨关节炎疼痛是非常重要的，因为周围伤害性输入可以促进中枢敏化^[185]。

催眠药和抗精神病药。苯二氮卓类和其他催眠药物，如唑吡坦，可以在短期内改善睡眠，但往往对纤维肌痛无效^[4,186]。

奎硫平是迄今为止研究最多的治疗纤维肌痛的抗精神病药物。Cochrane 综述^[187]表明，该药在治疗纤维肌痛相关疼痛、睡眠问题、抑郁和焦虑方面显示出一定的益处，但是，由于试验证据的质量较低，该药只能在治疗纤维肌痛时短期服用。有趣的是，一项比较阿米替林和奎硫平的试验显示，这两种药物在减轻纤维肌痛患者的各种症状方面没有差异，包括疼痛、疲劳、睡眠问题、焦虑和抑郁^[188]。

大麻和大麻素。大麻植物与纯合成大麻素有很大不同，因为它含有大约 100 种不同的活性大麻素，其中四氢大麻素（THC）和大麻素二醇（CBD）是最相关和最常研究的。大多数试验研究了萘比隆，一种半合成的 THC 类似物，其效力是 THC 本身的十倍。Cochrane 的一篇综述^[190]不建议使用萘比隆治疗纤维肌痛。纯大麻素（如果有的话）的正确使用还有待确定。相比之下，已证明大麻对一些慢性非癌症疼痛状况具有中等有效性^[191-193]，因此，有人假设大麻对纤维肌痛也有益处^[194-196]。不同 THC 与大麻二酚比例的制剂的有效性仍在研究^[197-199]中，仍需要进行良好的随机临床试验；然而，美国国家疼痛报告对三种经正式批准用于治疗纤维肌痛的药物与大麻的疗效进行了调查 1300 例受试者，其中 200 例对大麻有效。

表 2 治疗纤维肌痛的常用药物及其不良反应

药物	药物分类	FDA 批准的治疗纤维肌痛的药物	不良反应 ^[169, 174, 184, 187, 203, 239–242]
抗抑郁药			
度洛西汀	SNRI	是 ^[243]	恶心、心悸、头痛、疲劳、心动过速、失眠、口干、便秘和血清素综合征 ^a (参考文献 ^[244,245])
米那普仑	SNRI	是 ^[246]	
阿米替林	三环类抗抑郁药	否	口干、便秘、体重增加、尿潴留、镇静和血清素综合征 ^a
抗惊厥药			
替瑞巴林	氨基丁酸药物	是 ^[247]	镇静、头晕、眩晕、乏力、恶心和体重增加
加巴喷丁	氨基丁酸药物	否	
肌肉松弛剂			
环苯扎林	5-羟色胺能肌松药	否	恶心、心悸、头痛、疲劳、口干、便秘和血清素综合征 ^a
替扎尼定	α-2 受体激动剂	否	头晕、乏力、口干、呕吐、便秘、肝功能异常、心动过缓、低血压和视力模糊
止痛药物			
曲马多	弱阿片类药物与 SNRI	否	便秘、恶心、呕吐、头晕、疲劳、头痛、瘙痒和口干
扑热息痛	镇痛解热药	否	恶心、呕吐、便秘和肝病
催眠药			
唑吡坦	GABA 能及非苯二氮类催眠药	否	头晕、头痛、嗜睡、神志不清、烦躁不安、腹痛、便秘和口干
抗精神病药			
奎硫平	非典型抗精神病药	否	嗜睡、头痛、头晕、锥体外系症状、体重增加、血脂异常、高血糖、口干、呕吐和恶心以及便秘
大麻或大麻素			
萘比隆	纯大麻素（四氢大麻素）	否	嗜睡、头晕、恶心、口干、神志不清、焦虑和便秘
大麻	植物药（不同浓度的四氢大麻酚和大麻酚）	否	嗜睡、头晕、恶心、口干、视力模糊、食欲增加/减少、眩晕、心动过速和低血压

所有这些药物都以神经递质为靶点，它们的分类是基于最初被批准用于治疗的疾病（例如，抑郁症的抗抑郁药）。抗惊厥药的副作用是剂量依赖性的，而抗抑郁药的副作用则取决于个体的新陈代谢。由于存在血清素综合征的风险，应避免联合使用抗抑郁药物治疗。SNRI，血清素 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂。^a一种潜在的危及生命的综合征，其特征是精神状态改变（如激动、焦虑、定向障碍和兴奋）、神经肌肉亢进（如震颤、反射亢进、肌肉僵硬和阵挛）和自主神经亢进（如呕吐、腹泻、高血压和心动过速、散瞳）。

药物组合和次序。简言之，目前尚无治疗纤维肌痛的金标准药物。出于安全考虑，很少使用单一药物的最大剂量^[201]。此外，单一药物往往对不到一半的患者具有临床相关的疗效^[202]。因此，通常首选联合用药，采用以患者为中心、基于症状的递进方法^[202]，这不可避免地妨碍了关于应使用哪种联合治疗的任何具体建议^[203]。然而，经验证据和我们自己的经验表明，治疗应该从 SNRI 抗抑郁药开始，然后对反应不充分或不能耐受抗抑郁药的患者使用一种抗惊厥药。SNRI 或抗惊厥药对严重疲劳、抑郁或严重睡眠障碍的患者有益。抗惊厥药和抗抑郁药组合的有

效性和安全性已经在各种研究^[204–206]中进行了调查。

心理治疗

认知行为疗法是治疗纤维肌痛最广泛研究和实践的心理疗法。该方法旨在帮助患者识别与疾病相关的不适应想法，从而制定有效的应对策略和行为。在纤维肌痛这样的情况下，制定有效的应对策略尤为重要，因为功能失调的疼痛调节是加剧和延长疼痛的基本因素（如前所述）。在一项系统回顾^[207]中，研究人员得出结论，接受认知行为疗法（包括接受性认知行为疗法）的患者在疼痛、身体

功能和情绪方面可能比接受常规护理、等待名单或接受其他非药理学方法且积极治疗的患者有更大的获益。认知行为疗法可能对纤维肌痛患者特别有用，因为这种干预可以教导有效的应对策略，并且可以长期使用，这在慢性疾病的情况时非常有用。在过去的一年已经开始了这方面的研究，一项非对照研究在治疗开始 1 年后发现了有希望的结果^[208]。扩大治疗机会（也许通过互联网）可能是下一步目标^[209]。

其他非药物治疗

非药理治疗包括广泛的干预措施，通常称为“补充”或“替代”疗法。2014 年的荟萃分析表明，这些方法的多维效应可以超过纤维肌痛^[210]的药物治疗。然而，由于这些研究设计往往很薄弱，证据质量通常很低，这些干预的获益仍然存在一定的争议。然而，在治疗纤维肌痛的 EULAR 建议中包含了各种非药理疗法，非药理治疗至少可被视为对许多患者的辅助治疗（如果不是核心治疗）^[4]。根据成本、可用性和患者偏好的限制，可以采用非药理或替代措施。下面简要介绍了一些最常用的非药理治疗方法。

水疗。水疗包括多种方法，这些方法基于热水的疗效，包括香薰疗法、泥浆包和水疗。这些方法自古以来就被经验地用于处理广泛的情况^[211]。如果患者可以使用且价格低廉，热水浴是一些患者的选择，在许多欧洲国家尤其受欢迎。热浴可以改善各种纤维肌痛症状（例如，已证明它们适度减轻疼痛，改善患者与健康相关的生活质量^[212-214]，对情绪影响较小）^[212]。香薰疗法与患者教育和有氧运动一起，甚至可以认为其是一种一线治疗^[215]：这种方法的作用机制仍有待于讨论，但可能是一种涉及许多激素、炎症和认知情绪因素^[216]的相互作用。

太极、气功和瑜伽。太极、气功和瑜伽是一种替代运动或“冥想运动疗法”，越来越多地被纤维肌痛患者采用。这些运动是以身体运动为基础，结合心理放松和呼吸技巧，两项荟萃分析^[217,218]表明，这些方法在治疗纤维肌痛方面是有效和安全的。结果表明与纤维肌痛症状相关的如睡眠、疲劳、抑郁、疼痛和生活质量等均得到改善，由于研究质量较差，暂不能得出明确结论。太极拳的效果也在另一项荟萃分析^[219]中进行了调查，结果发现这种方法对患者生活的许多方面都有显著的积极影响，太极拳可能通过

吸引不太适应的患者而成为传统锻炼的一种有希望的备选项目^[220]。

正念。正念是基于对自己的状况、思想和痛苦的非判断性接受的原则。这种方法不同于认知行为疗法，因为它不涉及任何特定的不适应行为或思想，而是赞同应对困难的一般观点。在一项随机对照试验中研究了这两种疗法之间的差异，结果表明正念技术在改善纤维肌痛的各种症状方面比认知行为疗法更有效^[221]。

认识到没有任何内在的积极或消极因素可能对纤维肌痛患者特别有帮助，因为正念和接受为基础的干预措施似乎对包括疼痛在内的综合症的许多方面都有小到中等的影响，如抑郁、焦虑、睡眠和生活质量^[222,223]。然而，尽管到目前为止取得的结果是有希望的，但由于个别研究提供的证据质量较差，其效果仍不确定。一种有趣的新方法叫做接受和承诺疗法，可以看作是认知行为疗法和正念之间的一种中间形式。两项研究^[224,225]发现，接受和承诺治疗可以使纤维肌痛患者的功能状态比常规护理和药物治疗有更大的改善，从而证实了身心联系的重要性。

催眠术。在过去的三年里，催眠已经引起了科学界的兴趣，因为越来越多的研究表明催眠在治疗慢性疼痛方面是有效的^[226]。2017 年的一项系统回顾强调了催眠作为纤维肌痛患者可能的治疗方法的潜力，因为这种方法不仅在疗程结束时改善了患者的疼痛和睡眠问题（研究持续时间为 8、12、14 和 26 周），并且这种改善效应持续到随后的 3 个月的随访时间^[227]。然而，由于证据的质量仍然很差，还需要进行更有效的方法学研究。

针灸。纤维肌痛患者经常寻求针灸治疗，因为文献中的证据质量适中，EULAR 推荐针灸治疗（尽管效果较弱）^[4]。两个荟萃分析^[228,229]强调了其在改善僵硬和疼痛方面的功效，尽管尚不清楚针灸是否以及如何与假（随机）针灸的功效不同。

其他方式。理疗模式使用不同形式的能量，例如被动地给予患者的热能（例如热疗和冷冻疗法）和电能（例如电疗）。2018 年，一项荟萃分析^[214]提供了相关证据，表明经皮神经电刺激、电磁疗法、尤为重要的热疗法对纤维肌痛患者的疼痛和生活质量（使用 FIQ 测量）有积极影响，

尽管证据的总体质量较差。研究人员推测,这些效应是由局部炎症反应、痛阈和知觉的变化引起的^[214]。各种研究也调查了高压氧疗法^[230,231]和神经刺激^[232]。高压氧治疗通过增加动脉系统的氧分压,减少促炎介质的表达,促进氧输送到周围组织^[233]。在初级运动皮层水平通过电流或磁电流(分别经颅电刺激和经颅磁刺激)进行神经刺激似乎是一种很有前景的治疗方法^[232]。2019年的一项全面的综述^[234]表明,直流电刺激在调节纤维肌痛疼痛方面是有效的,尽管数据表明,直流电刺激对认知和情感症状的影响较小,而且这种影响持续的时间尚不清楚。值得注意的是,一项研究表明,在每月经颅磁刺激后,纤维肌痛患者疼痛和其他症状(疲劳和生活质量相关方面)的减轻至少可以维持6个月以上^[235]。

结论

风湿等生物医学领域对纤维肌痛综合征的临床和其他研究的指数数量反映了最近对纤维肌痛研究的兴趣,尽管这种疾病的真实性质尚未完全阐明。一个世纪以来旨在确定疼痛感知结构(皮肤、肌肉和肌腱)改变的研究失败后,

过去2-3年来最有趣的发现为疼痛感知和身体对压力的反应。脑部功能性磁共振等技术显示,慢性疼痛与整个伤害性系统^[89]中对刺激的敏感性的改变和处理刺激的过程有关,并开始揭示纤维肌痛^[236]的神经生理特征。在心理应激情况下诱导的外周受体致敏的发现支持了以下假设:慢性疼痛是神经生理学因素(神经可塑性)和社会环境应激源相互作用的结果,并反映出生物-心理-社会医学模式在纤维肌痛和慢性疼痛方面的重要性日益得到认可^[237]。致病成分和维持综合征因素的多样性意味着需要多模式治疗,且非药物治疗方法可以起到关键作用^[4]。在这个框架内,个体化治疗的概念在纤维肌痛中占据优势。因此,很难解释随机对照试验的结果,这些随机对照试验对纤维肌痛人群进行随机抽样,并测量平均治疗效果,考虑到不同临床特征的纤维肌痛患者亚组的潜在存在性,这些结果实际上可能是误导性的。以患者为中心,尽管是基于证据的,治疗方法将不可避免地是经验性的^[238],并且应该采用患者和医生之间共享的治疗目标。

在线发表于2020年10月6日

参考文献

- Queiroz, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr. Pain. Headache Rep.* **17**, 356 (2013).
- Jones, G. T. et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 568–575 (2015).
- Perrot, S. Fibromyalgia: a misconnection in a multiconnected world? *Eur. J. Pain.* **23**, 866–873 (2019).
- Macfarlane, G. J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 318–328 (2017).
- Branco, J. C. et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin. Arthritis Rheum.* **39**, 448–453 (2009).
- Chaaya, M. et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int. J. Rheum. Dis.* **15**, 136–143 (2011).
- Nakamura, I. et al. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res.* **66**, 1093–1101 (2014).
- Turhanoglu, A. D. et al. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in Turkey: a population based study. *J. Musculoskelet. Pain* **16**, 141–147 (2008).
- Guerhazi, M. et al. [Fibromyalgia prevalence in Tunisia]. *Tunis. Med.* **86**, 806–811 (2008).
- Rodrigues Senna, E. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J. Rheumatol.* **31**, 594–597 (2004).
- White, K. P., Speechley, M., Harth, M. & Ostbye, T. The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J. Rheumatol.* **26**, 1570–1576 (1999).
- Vincent, A. et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care Res.* **65**, 786–792 (2013).
- Scudds, R. A., Li, E. K. M. & Scudds, R. J. The prevalence of fibromyalgia syndrome in Chinese people in Hong Kong. *J. Musculoskelet. Pain* **14**, 3–11 (2006).
- Ablin, J. N. et al. Prevalence of fibromyalgia in the Israeli population: a population-based study to estimate the prevalence of fibromyalgia in the Israeli population using the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ). *Clin Exp Rheumatol* **30**, 39–43 (2012).
- Prescott, E. et al. Fibromyalgia in the adult danish population I. A prevalence study. *Scand. J. Rheumatol.* **22**, 233–237 (1993).
- Salaffi, F. et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**, 819–828 (2005).
- Spaeth, M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* **11**, 2–3 (2009).
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P. & Fitzcharles, M. A Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **37**, 90–97 (2019).
- Lachaine, J., Beauchemin, C. & Landry, P.-A. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin. J. Pain* **26**, 284–290 (2010).
- Berger, A., Dukes, E., Martin, S., Edelsberg, J. & Oster, G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* **61**, 1498–1508 (2007).
- Knight, T. et al. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon. Outcomes Res.* **5**, 171–180 (2013).
- Lacasse, A., Bourgault, P. & Choinière, M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet. Disord.* **17**, 168 (2016).
- Guymer, E. K., Littlejohn, G. O., Brand, C. K. & Kwiatek, R. A. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern. Med. J.* **46**, 1069–1074 (2016).
- Gracely, R. H., Grant, M. A. & Giesecke, T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **17**, 593–609 (2003).
- Koroschetz, J. et al. Fibromyalgia and neuropathic pain — differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol.* **11**, 55 (2011).
- Rehm, S. E. et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology* **49**, 1146–1152 (2010).
- Rossi, A. et al. Fibromyalgia and nutrition: what news? *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, S117–S125 (2015).
- Bossemma, E. R., Van Middendorp, H., Jacobs, J. W. G., Bijlsma, J. W. J. & Geenen, R. Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res.* **65**, 1019–1025 (2013).
- Staud, R., Robinson, M. E., Weyl, E. E. & Price, D. D. Pain variability in fibromyalgia is related to activity and rest: role of peripheral tissue impulse input. *J. Pain* **11**, 1376–1383 (2010).
- Casale, R. et al. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin. Exp. Rheumatol.* **37**, 105–113 (2019).
- Sandıkcı, S. C. & Özbalkan, Z. Fatigue in rheumatic diseases. *Eur. J. Rheumatol.* **2**, 109–113 (2015).
- Kleinman, L. et al. Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health Qual. Life Outcomes* **12**, 111 (2014).
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J. & Matallana, L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet. Disord.* **8**, 27 (2007).
- Glass, J. M. Review of cognitive dysfunction in fibro-

- myalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **35**, 299–311 (2009).
35. Walitt, B. et al. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *J. Rheumatol.* **38**, 2238–2246 (2011).
 36. Ifergane, G., Buskila, D., Simiseshvely, N., Zeev, K. & Cohen, H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalgia* **26**, 451–456 (2006).
 37. Mathieu, N. [Somatic comorbidities in irritable bowel syndrome: fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and interstitial cystitis]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **33**, S17–S25 (2009).
 38. Nickel, J. C. et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J. Urol.* **184**, 1358–1363 (2010).
 39. Kalichman, L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin. Rheumatol.* **28**, 365–369 (2009).
 40. Arnold, L. M. et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J. Pain* **20**, 611–628 (2018).
 41. Solano, C. et al. Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the composite autonomic symptoms scale (COMPASS). *J. Clin. Rheumatol.* **15**, 172–176 (2009).
 42. Vincent, A. et al. A report of the autonomic symptom profile in patients with fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* **20**, 106–108 (2014).
 43. Wolfe, F. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* **33**, 160–172 (1990).
 44. Yunus, M. B. & Aldag, J. C. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ* **312**, 1339 (1996).
 45. Viola-Saltzman, M., Watson, N. F., Bogart, A., Goldberg, J. & Buchwald, D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J. Clin. Sleep Med.* **6**, 423–427 (2010).
 46. Stehlik, R., Arvidsson, L. & Ulfberg, J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur. Neurol.* **61**, 107–111 (2009).
 47. Jones, K. D., Horak, F. B., Winters-Stone, K., Irvine, J. M. & Bennett, R. M. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *J. Clin. Rheumatol.* **15**, 16–21 (2009).
 48. Galvez-Sánchez, C. M., Duschek, S. & Del Paso, G. A. R. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol. Res. Behav. Manag.* **12**, 117–127 (2019).
 49. González, E., Elorza, J. & Failede, I. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: their effect on the quality of life patients. *Actas Esp. Psiquiatr.* **38**, 295–300 (2010).
 50. Kessler, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* **289**, 3095–3105 (2003).
 51. Dreyer, L., Kendall, S., Danneskiold-Samsøe, B., Bartels, E. M. & Bliddal, H. Mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia: Increased frequency of suicide. *Arthritis Rheum.* **62**, 3101–3108 (2010).
 52. Gill, H. et al. The prevalence of suicidal behaviour in fibromyalgia patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2020.110078> (2020).
 53. Bennett, R. M. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West. J. Med.* **134**, 405–413 (1981).
 54. Wolfe, F. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **38**, 1113–1122 (2011).
 55. Wolfe, F. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* **62**, 600–610 (2010).
 56. Wolfe, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 319–329 (2016).
 57. Atzeni, F. et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **37**, S3–S10 (2019).
 58. Perrot, S., Bouhassira, D. & Fermanian, J. Development and validation of the fibromyalgia rapid screening tool (FIRST). *Pain* **150**, 250–256 (2010).
 59. Baron, R. et al. Improving the primary care physicians' decision making for fibromyalgia in clinical practice: development and validation of the fibromyalgia detection (FibroDetect®) screening tool. *Health Qual. Life Outcomes* **12**, 128 (2014).
 60. Salaffi, F. et al. Development and validation of the Simple Fibromyalgia Screening questionnaire for improving the recognition of fibromyalgia in daily practice. *Clin. Exp. Rheumatol.* **38**, 9–16 (2019).
 61. Yunus, M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin. Arthritis Rheum.* **37**, 339–352 (2008).
 62. Wolfe, F. Fibromyalgianess. *Arthritis Care Res.* **61**, 715–716 (2009).
 63. Salaffi, F., Di Carlo, M., Arcà, S. & Galeazzi, M. Categorisation of disease severity states in fibromyalgia: a first step to support decision-making in health care policy. *Clin. Exp. Rheumatol.* **36**, 1074–1081 (2018).
 64. Davis, F. et al. Characterizing classes of fibromyalgia within the continuum of central sensitization syndrome. *J. Pain Res.* **11**, 2551–2560 (2018).
 65. Ballantyne, J. C. & Sullivan, M. D. Intensity of chronic pain — the wrong metric? *N. Engl. J. Med.* **373**, 2098–2099 (2015).
 66. Salaffi, F., Sarzi-Puttini, P., Ciapetti, A. & Atzeni, F. Clinimetric evaluations of patients with chronic widespread pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **25**, 249–270 (2011).
 67. Burckhardt, C. S., Clark, S. R. & Bennett, R. M. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J. Rheumatol.* **18**, 728–733 (1991).
 68. Bennett, R. M. et al. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R120 (2009).
 69. Salaffi, F. et al. Psychometric characteristics of the Italian version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire using classical test theory and Rasch analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, S41–S49 (2013).
 70. Salaffi, F. et al. Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R125 (2009).
 71. Iannucelli, C. et al. Psychometric properties of the Fibromyalgia Assessment Status (FAS) index: a national web-based study of fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **29**, S49–S54 (2011).
 72. Häuser, W. et al. Validation of the fibromyalgia survey questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS ONE* **7**, e37504 (2012).
 73. Häuser, W., Brähler, E., Wolfe, F. & Henningsen, P. Patient Health Questionnaire 15 as a generic measure of severity in fibromyalgia syndrome: surveys with patients of three different settings. *J. Psychosom. Res.* **76**, 307–311 (2014).
 74. Kosek, E. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* **157**, 1382–1386 (2016).
 75. Yunus, M. B. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J. Indian Rheumatol. Assoc.* **8**, 27–33 (2000).
 76. Borchers, A. T. & Gershwin, M. E. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **49**, 100–151 (2015).
 77. Ceko, M., Bushnell, M. C. & Gracely, R. H. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res. Treat.* <https://doi.org/10.1155/2012/585419> (2012).
 78. Desmeules, J. A. et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **48**, 1420–1429 (2003).
 79. Sørensen, J., Graven-Nielsen, T., Henriksson, K. G., Bengtsson, M. & Arendt-Nielsen, L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **25**, 152–155 (1998).
 80. Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* **91**, 165–175 (2001).
 81. McDermid, A. J., Rollman, G. B. & McCain, G. A. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain* **66**, 133–144 (1996).
 82. Geisser, M. E. et al. A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls. *J. Pain* **9**, 417–422 (2008).
 83. Martenson, M. E. et al. A possible neural mechanism for photosensitivity in chronic pain. *Pain* **157**, 868–878 (2016).
 84. Harris, R. E. & Clauw, D. J. How do we know that the pain in fibromyalgia is “Real”? *Curr. Pain Headache Rep.* **10**, 403–407 (2006).
 85. Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M. & Clauw, D. J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **46**, 1333–1343 (2002).
 86. Cook, D. B. et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **31**, 364–378 (2004).
 87. Burgmer, M. et al. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* **44**, 502–508 (2009).
 88. Jensen, K. B. et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* **144**, 95–100 (2009).
 89. Dehghan, M. et al. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. *Hum. Brain Mapp.* **37**, 1749–1758 (2016).
 90. Napadow, V. et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* **62**, 2545–2555 (2010).
 91. Pujol, J. et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS ONE* **4**, e5224 (2009).
 92. Jensen, K. B. et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol. Pain* **8**, 32 (2012).
 93. Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. & Marchand, S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* **114**, 295–302 (2005).
 94. Vierck, C. J. et al. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J. Pain* **2**, 334–344 (2001).
 95. Normand, E. et al. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **72**, 219–224 (2011).
 96. Lutz, J. et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum.* **58**, 3960–3969 (2008).
 97. Russell, I. J. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* **37**, 1593–1601 (1994).
 98. Harris, R. E. et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J. Neurosci.* **27**, 10000–10006 (2007).
 99. Baraniuk, J. N., Whalen, G., Cunningham, J. & Clauw, D. J. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* **5**, 48 (2004).
 100. Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M. & Nyberg, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **35**, 550–556 (1992).
 101. Yunus, M. B., Dailey, J. W., Aldag, J. C., Masi, A. T. & Jobe, P. C. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J. Rheumatol.* **19**, 90–94 (1992).
 102. Wood, P. B. et al. Fibromyalgia patients show an ab-

- normal dopamine response to pain. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 3576–3582 (2007).
103. Wood, P. B. et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J. Pain* **8**, 51–58 (2007).
 104. Harris, R. E. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res. Ther.* **12**, 141 (2010).
 105. Foerster, B. R. et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **64**, 579–583 (2012).
 106. Arnold, L. M. et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **50**, 944–952 (2004).
 107. Stormorken, H. & Brosstad, F. Fibromyalgia: family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a “true” disease. *Scand. J. Rheumatol.* **21**, 207 (1992).
 108. Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I. & Carmi, R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* **26**, 605–611 (1996).
 109. Ablin, J. N. & Buskila, D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **29**, 20–28 (2015).
 110. Smith, S. B. et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **64**, 584–593 (2012).
 111. Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y. & Kosar, A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol. Int.* **34**, 1275–1280 (2014).
 112. Fan, A. et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: monocentric study of 691 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 129–132 (2017).
 113. Affaitati, G. et al. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur. J. Pain* **15**, 61–69 (2011).
 114. Doppler, K., Rittner, H. L., Deckart, M. & Sommer, C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* **156**, 2319–2325 (2015).
 115. Clauw, D. J. What is the meaning of “small fiber neuropathy” in fibromyalgia? *Pain* **156**, 2115–2116 (2015).
 116. Ren, K. & Dubner, R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat. Med.* **16**, 1267–1276 (2010).
 117. Sarzi-Puttini, P. et al. Anti-polymer antibodies are correlated with pain and fatigue severity in patients with fibromyalgia syndrome. *Autoimmunity* **41**, 74–79 (2008).
 118. Bazzichi, L. et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia disease severity. *Clin. Rheumatol.* **26**, 2115–2120 (2007).
 119. Cassisi, G., Sarzi-Puttini, P. & Cazzola, M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin. Exp. Rheumatol.* **29**, S118–S126 (2011).
 120. Wormser, G. P. et al. Long-term assessment of fibromyalgia in patients with culture-confirmed Lyme disease. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 837–839 (2015).
 121. Häuser, W., Kosseva, M., Üçeyler, N., Klose, P. & Sommer, C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res.* **63**, 808–820 (2011).
 122. Häuser, W. et al. Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in fibromyalgia syndrome: a comparison of US and German outpatients. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, S86–S92 (2015).
 123. Paras, M. L. et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders. *JAMA* **302**, 550 (2009).
 124. Meeus, M. et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **43**, 279–287 (2013).
 125. Furlan, R. et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **32**, 1787–1793 (2005).
 126. Martínez-Martínez, L. A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M. & Martínez-Lavín, M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J. Clin. Rheumatol.* **20**, 146–150 (2014).
 127. Martínez-Lavín, M. & Hermosillo, A. G. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin. Arthritis Rheum.* **29**, 197–199 (2000).
 128. Carnevali, L., Koenig, J., Sgoifo, A. & Ottaviani, C. Autonomic and brain morphological predictors of stress resilience. *Front. Neurosci.* **12**, 228 (2018).
 129. Rodríguez-Raecke, R., Niemeier, A., Ihle, K., Ruether, W. & May, A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J. Neurosci.* **29**, 13746–13750 (2009).
 130. Tan, A. C., Jaaniste, T. & Champion, D. Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome: life-course risk markers in young people. *Pain Res. Manag.* <https://doi.org/10.1155/2019/6584753> (2019).
 131. Thompson, R. W., Arnkoff, D. B. & Glass, C. R. Conceptualizing mindfulness and acceptance as components of psychological resilience to trauma. *Trauma Violence Abuse* **12**, 220–235 (2011).
 132. Bennett, J. M., Rohleder, N. & Sturmborg, J. P. Biosychosocial approach to understanding resilience: Stress habituation and where to intervene. *J. Eval. Clin. Pract.* **24**, 1339–1346 (2018).
 133. Hassett, A. L. & Finan, P. H. The role of resilience in the clinical management of chronic pain. *Curr. Pain. Headache Rep.* **20**, 39 (2016).
 134. Engel, G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* **196**, 129–136 (1977).
 135. Gracely, R. H. et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* **127**, 835–843 (2004).
 136. Ellingson, L. D., Stegner, A. J., Schwabacher, I. J., Lindheimer, J. B. & Cook, D. B. Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Med.* **19**, 2408–2422 (2018).
 137. Geisser, M. E. et al. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* **102**, 243–250 (2003).
 138. Lami, M. J., Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I. & Guzmán, M. A. Catastrophizing, acceptance, and coping as mediators between pain and emotional distress and disability in fibromyalgia. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* **25**, 80–92 (2018).
 139. Broadbent, P., Liossi, C. & Schoth, D. E. Attentional bias to somatosensory stimuli in chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Pain* <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002040> (2020).
 140. Alciati, A. et al. Childhood adversities in patients with fibromyalgia: are they related to comorbid lifetime major depression? *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, 112–118 (2017).
 141. Epstein, S. A. et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Psychosomatics* **40**, 57–63 (1999).
 142. Alciati, A., Sgaravello, P., Atzeni, F. & Sarzi-Puttini, P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo* **64**, 268–274 (2012).
 143. Sarzi-Puttini, P. et al. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin. Exp. Rheumatol.* **30**, 143–151 (2012).
 144. Choy, E. H. S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 513–520 (2015).
 145. Rizzi, M. et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction in the genesis of sleep disorders in fibromyalgia patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, 74–80 (2017).
 146. Lentz, M. J., Landis, C. A., Rothermel, J. & Shaver, J. L. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J. Rheumatol.* **26**, 1586–1592 (1999).
 147. Smith, M. T., Edwards, R. R., McCann, U. D. & Haythornthwaite, J. A. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep* **30**, 494–505 (2007).
 148. Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R. & Smythe, H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosom. Med.* **37**, 341–351 (1975).
 149. Yalinay Dikmen, P., Yavuz, B. G. & Aydinlar, E. I. The relationships between migraine, depression, anxiety, stress, and sleep disturbances. *Acta Neurol. Belg.* **115**, 117–122 (2015).
 150. Sivertsen, B., Harvey, A. G., Pallesen, S. & Hysing, M. Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *J. Sleep. Res.* **24**, 11–18 (2015).
 151. Haase, L. et al. When the brain does not adequately feel the body: links between low resilience and interoception. *Biol. Psychol.* **113**, 37–45 (2016).
 152. Giusti, E. M., Castelnovo, G. & Molinari, E. Differences in multidisciplinary and interdisciplinary treatment programs for fibromyalgia: a mapping review. *Pain Res. Manag.* <https://doi.org/10.1155/2017/7261468> (2017).
 153. Gendelman, O. et al. Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **32**, 489–499 (2018).
 154. García-Ríos, M. C. et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **55**, 301–313 (2019).
 155. Clauw, D. J. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* **311**, 1547–1555 (2014).
 156. Häuser, W. & Fitzcharles, M. A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin. Neurosci.* **20**, 53–62 (2018).
 157. Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A. & Pereira, J. X. Fibromyalgia: evolving concepts over the past 2 decades. *Can. Med. Assoc. J.* **185**, 645–651 (2013).
 158. Pearson, J. et al. Fibromyalgia self-management: mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskelet. Care* **18**, 372–382 (2020).
 159. Schrepf, A. et al. Improvement in the spatial distribution of pain, somatic symptoms, and depression after a weight loss intervention. *J. Pain* **18**, 1542–1550 (2017).
 160. Busch, A. J., Barber, K. A. R., Overend, T. J., Peloso, P. M. J. & Schachter, C. L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **17**, CD003786 (2007).
 161. O’Dwyer, T., Maguire, S., Mockler, D., Durcan, L. & Wilson, F. Behaviour change interventions targeting physical activity in adults with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol. Int.* **39**, 805–817 (2019).
 162. Björklund, G., Dadar, M., Chirumbolo, S. & Aaseth, J. Fibromyalgia and nutrition: therapeutic possibilities? *Biomed. Pharmacother.* **103**, 531–538 (2018).
 163. Pagliai, G., Giangrandi, I., Dinu, M., Sofi, F. & Colombini, B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients* **12**, 2525 (2020).
 164. Clauw, D. J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **29**, 6–19 (2015).
 165. Häuser, W., Petzke, F., Üçeyler, N. & Sommer, C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology* **50**, 532–543 (2011).
 166. Häuser, W., Wolfe, F., Tölle, T., Üçeyler, N. & Sommer, C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* **26**, 297–307 (2012).
 167. Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F. & Slim, M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert. Opin. Pharmacother.* **16**, 1347–1368 (2015).

168. Häuser, W., Urrútia, G., Tort, S., Üçeyler, N. & Walitt, B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **31**, CD010292 (2013).
169. Lunn, M. P., Hughes, R. A. & Wiffen, P. J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD007115 (2014).
170. Pickering, G. et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des. Devel. Ther.* **12**, 2485–2496 (2018).
171. Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B. & Häuser, W. Anti-convulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **16**, CD010782 (2013).
172. Cooper, T. E., Derry, S., Wiffen, P. J. & Moore, R. A. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **1**, CD012188 (2017).
173. Straube, S., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology* **49**, 706–715 (2010).
174. Derry, S. et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD011790 (2016).
175. Alciati, A. et al. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert. Rev. Neurother.* **18**, 617–623 (2018).
176. Tofferi, J. K., Jackson, J. L. & O'Malley, P. G. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* **51**, 9–13 (2004).
177. Giovannitti, J. A., Thoms, S. M. & Crawford, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth. Prog.* **62**, 31–38 (2015).
178. Malanga, G. A., Gwyn, M. W., Smith, R. & Miller, D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician* **5**, 422–432 (2002).
179. See, S. & Ginzburg, R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am. Fam. Physician* **78**, 365 (2008).
180. Littlejohn, G. O., Guymer, E. K. & Ngian, G.-S. Is there a role for opioids in the treatment of fibromyalgia? *Pain Manag.* **6**, 347–355 (2016).
181. Younger, J., Noor, N., McCue, R. & MacKey, S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* **65**, 529–538 (2013).
182. Kim, P. S. & Fishman, M. A. Low-dose naltrexone for chronic pain: update and systemic review. *Curr. Pain Headache Rep.* **24**, 64 (2020).
183. Painter, J. T. & Crofford, L. J. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J. Clin. Rheumatol.* **19**, 72–77 (2013).
184. Cazzola, M., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D. & Atzeni, F. [Pharmacological treatment of fibromyalgia]. *Reumatismo* **59**, 280–291 (2007).
185. Clauw, D. J. & Hassett, A. L. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **35**, S79–S84 (2017).
186. Moldofsky, H., Lue, F. A., Mously, C., Roth-Schechter, B. & Reynolds, W. J. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J. Rheumatol.* **23**, 529–533 (1996).
187. Walitt, B., Klose, P., Üçeyler, N., Phillips, T. & Häuser, W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, CD011804 (2016).
188. Calandre, E. P. et al. Quetiapine extended-release (Seroquel-XR) versus amitriptyline monotherapy for treating patients with fibromyalgia: a 16-week, randomized, flexible-dose, open-label trial. *Psychopharmacology* **231**, 2525–2531 (2014).
189. Strouse, T. B. Cannabinoids in medical practice. *Cannabis Cannabinoid Res.* **1**, 38–43 (2016).
190. Walitt, B., Klose, P., Ma, F., Phillips, T. & Häuser, W. Cannabinoids for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* **7**, CD011694 (2016).
191. Farrell, M. et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions. *Pain* **159**, 1932–1954 (2018).
192. Aviram, J. & Samuely-Leichtag, G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* **20**, E755–E796 (2017).
193. Hill, K. P., Palastro, M. D., Johnson, B. & Ditre, J. W. Cannabis and pain: a clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2**, 96–104 (2017).
194. Fiz, J., Durán, M., Capellá, D., Carbonell, J. & Farré, M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS ONE* **6**, e18440 (2011).
195. Sarzi-Puttini, P. et al. Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? *Expert Rev. Clin. Immunol.* **15**, 1019–1032 (2019).
196. Habib, G. & Artul, S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* **24**, 255–258 (2018).
197. van de Donk, T. et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* **160**, 860–869 (2019).
198. Yassin, M., Oron, A. & Robinson, D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **37**, 13–20 (2019).
199. Giorgi, V. et al. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **38**, 53–59 (2020).
200. National Pain Report. Marijuana rated most effective for treating fibromyalgia. <http://nationalpainreport.com/marijuana-rated-most-effective-for-treating-fibromyalgia-8823638.html> (2014).
201. Rathore, F. A. & Afridi, A. Is combination pharmacotherapy effective for management of fibromyalgia in adults? — a Cochrane Review summary with commentary. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* **20**, 297–300 (2020).
202. Boomershine, C. S. & Crofford, L. J. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat. Rev. Rheumatol.* **5**, 191–199 (2009).
203. Thorpe, J., Shum, B., Ra, M., Pj, W. & Gilron, I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, CD010585 (2018).
204. Mease, P. J. et al. Milnacipran combined with pregabalin in fibromyalgia: a randomized, open-label study evaluating the safety and efficacy of adding milnacipran in patients with incomplete response to pregabalin. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **5**, 113–126 (2013).
205. Gilron, I. et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia. *Pain* **157**, 1532–1540 (2016).
206. Arnold, L. M. et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: a randomized, placebo-controlled study. *J. Rheumatol.* **42**, 1237–1244 (2015).
207. Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P. & Häuser, W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* **22**, 242–260 (2018).
208. Jacobs, H. et al. The impact of a group-based multidisciplinary rehabilitation program on the quality of life in patients with fibromyalgia: results from the QUALIFIBRO Study. *J. Clin. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001120> (2019).
209. Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P. & Häuser, W. Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* **23**, 3–14 (2019).
210. Perrot, S. & Russell, I. J. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur. J. Pain* **18**, 1067–1080 (2014).
211. Gálvez, I., Torres-Piles, S. & Ortega-Rincón, E. Balneotherapy, immune system, and stress response: a hormetic strategy? *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1687 (2018).
212. Naumann, J. & Sadaghiani, C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R141 (2014).
213. Fioravanti, A. et al. Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. *Clin. Rheumatol.* **37**, 2203–2212 (2018).
214. Honda Y. et al. Effects of physical-agent pain relief modalities for fibromyalgia patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res. Manag.* <https://doi.org/10.1155/2018/2930632> (2018).
215. Kurt, E. E., Koçak, F. A., Erdem, H. R., Tuncay, F. & Kelez, F. Which non-pharmacological treatment is more effective on clinical parameters in patients with fibromyalgia: balneotherapy or aerobic exercise? *Arch. Rheumatol.* **31**, 162–169 (2016).
216. Guidelli, G. M., Tenti, S., de Nobili, E. & Fioravanti, A. Fibromyalgia syndrome and spa therapy: myth or reality? *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* **5**, 19–26 (2012).
217. Langhorst, J., Klose, P., Dobos, G. J., Bernardy, K. & Häuser, W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* **33**, 193–207 (2013).
218. Mist, S. D., Firestone, K. A. & Jones, K. D. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. *J. Pain Res.* **6**, 247–260 (2013).
219. Cheng, C.-A. et al. Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement. Ther. Med.* **46**, 1–8 (2019).
220. Wang, C. et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ* **360**, k851 (2018).
221. Van Gordon, W., Shonin, E., Dunn, T. J., Garcia-Campayo, J. & Griffiths, M. D. Meditation awareness training for the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Br. J. Health Psychol.* **22**, 186–206 (2017).
222. Haugmark, T., Hagen, K. B., Smedslund, G. & Zangi, H. A Mindfulness- and acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **14**, e0221897 (2019).
223. Lauche, R., Cramer, H., Dobos, G., Langhorst, J. & Schmidt, S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. *J. Psychosom. Res.* **75**, 500–510 (2013).
224. Luciano, J. V. et al. Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain* **155**, 693–702 (2014).
225. Luciano, J. V. et al. Cost-utility of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia versus recommended Drugs: an economic analysis alongside a 6-month randomized controlled trial conducted in Spain (EFFIGACT Study). *J. Pain* **18**, 868–880 (2017).
226. Jensen, M. P. Hypnosis for chronic pain management: a new hope. *Pain* **146**, 235–237 (2009).
227. Zech, N., Hansen, E., Bernardy, K. & Häuser, W. Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* **21**, 217–227 (2017).
228. Deare, J. C. et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, CD007070 (2013).
229. Yang, B. et al. Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *J. Tradit. Chin. Med.* **34**, 381–391 (2014).
230. Atzeni, F. et al. Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **37**, 63–69 (2019).

231. Efrati, S. et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome — prospective clinical trial. *PLoS ONE* **10**, e0127012 (2015).
232. Moisset, X., Lanteri-Minet, M. & Fontaine, D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *J. Neural Transm.* **127**, 673–686 (2020).
233. Atzeni, F. et al. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin. Exp. Rheumatol.* **38**, S94–S98 (2020).
234. Brighina, F. et al. Brain modulation by electric currents in fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, 13–40 (2019).
235. Mhalla, A. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* **152**, 1478–1485 (2011).
236. López-Solà, M. et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain* **158**, 34–47 (2017).
237. Clauw, D. J., Essex, M. N., Pitman, V. & Jones, K. D. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad. Med.* **131**, 185–198 (2019).
238. Bennett, R. Fibromyalgia: shining a light on fibromyalgia treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 568–569 (2016).
239. Arnold, L. M. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med.* **8**, S63–S74 (2007).
240. Tzellos, T. G. et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* **35**, 639–656 (2010).
241. Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B. & Häuser, W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, 2–5 (2017).
242. Sarzi-Puttini, P. et al. Cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases: pros and cons. *Autoimmun. Rev.* **18**, 102409 (2019).
243. Food and Drug Administration. Drug approval package: Cymbalta (duloxetine hydrochloride), 20, 30, and 60 mg capsules. *FDA* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022516_cymbalta_tocEDT.cfm (2010).
244. IBM Micromedex. Duloxetine (Oral Route). Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/duloxetine-oral-route/side-effects/drg-20067247> (2020).
245. IBM Micromedex. Milnacipran (Oral Route). Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)2. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/milnacipran-oral-route/side-effects/drg-20072479> (2020).
246. U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Savella (Milnacipran HCl) Tablets. *FDA* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022256s000TOC.cfm (2009).
247. U.S. Food and Drug Administration. Drug approval package: Lyrica (pregabalin) Oral Solution 20 mg/ml. *FDA* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022488_lyrica_toc.cfm (2010).

作者贡献

P.S.-P., V.G. and D.M. wrote the article. P.S.-P. and F.A. substantially contributed to discussion of content. P.S.-P., V.G., D.M. and F.A. researched data for the article and reviewed and edited the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

审稿人信息

Nature Reviews Rheumatology thanks M.-A. Fitzcharles, G. Littlejohn and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 王 贝 (华中科技大学附属同济医学院附属同济医院)

审校: 董凌莉 (华中科技大学附属同济医学院附属同济医院)

风湿病临床试验的转变：走向以患者为中心的精准医学

Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine

Costantino Pitzalis¹✉, Ernest H. S. Choy² 和 Maya H. Buch³

¹Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK.

²CREATE Centre, Section of Rheumatology, Division of Infection and Immunity, Cardiff University School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK.

³Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, University of Manchester, Manchester, UK.

✉ e-mail: c.pitzalis@qmul.ac.uk

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0491-4>

摘要：尽管靶向治疗在炎性关节炎的治疗中取得了成功，但缺乏有预测价值的生物标记物使得目前在用“试错”的方法来进行治疗决策，治疗效果不理想或差异较大。对类风湿关节炎的滑膜组织、银屑病关节炎和强直性脊柱炎的深入了解，使人们对这些疾病的细胞和分子的不同特点以及它们与不同的临床表型和治疗反应表型的潜在联系有了新的见解。这展示出了一种诱人的前景，用特定的药物靶向特定患者群体中该药物相对应的信号通路来提高治疗应答率。要实现这一目标，需要新型的以患者为中心的、分子病理学指导的临床试验设计。目前这样的临床试验已经取得了很大进展，但该领域仍处于初级阶段，实现以患者为中心的临床试验仍有很多潜在的障碍。

经典的随机对照临床试验 (RCT) 是成功研发传统合成的改善病情的抗风湿药物 (csDMARDs)、生物制剂 DMARDs (bDMARDs) 和靶向合成 DMARDs (tsDMARDs) 的关键。这些药物进入临床彻底改变了包括类风湿关节炎 (RA)、银屑病关节炎 (PsA) 和脊柱关节炎 (SpA) 在内的几种慢性炎症性关节病的治疗方法和治疗前景。然而，如果用美国风湿病学会 (ACR) 的临床评估工具进行病情评估，大约 40% 的患者对单药 DMARDs 治疗完全没有应答。事实上，在既往对传统 DMARDs 药物治疗应答不足的患者中，仅 60% 的患者在应用 bDMARDs 或 tsDMARDs 后可达到轻度 (20%) 改善 (符合 ACR20 标准)，40% 的患者达到中度 (50%) 改善 (符合 ACR50 标准)，而只有 20% 的患者可改善 70% (符合 ACR70 标准)^[1,2]。

已经有多个临床试验得出类似的治疗应答结局，包括目前所有的 bDMARDs 及 tsDMARDs 联合甲氨蝶呤治疗对 csDMARDs 治疗应答不佳的 RA 患者的临床试验。大量的荟萃分析及头对头研究中有相同结论^[2-6]。值得注意的是，无论 bDMARDs 和 tsDMARDs 的作用方式如何，无论它们靶向的细胞、分子和信号是什么，如 CD20、TNF、IL-6、CD80-CD86、GM-CSF 受体和 JAK-STAT 信号通路，都可以观察到这种治疗反应的“天花板”。尽管最新的数据已可以实现更高的治疗应答率，但目前打破这一天天花板依然特别困难。

RCT 的高成本和复杂性也使得新药开发极具挑战性；因此，制药公司不愿投资与现有药物应答率相似的大型药物试验，有时甚至不再优先开发 RA 的治疗药物。

缺乏新药研发的投资造成了重大的疾病管理问题，目前只有 20%~30% 的患者达到了低疾病活动度 (LDA) 状态，实现缓解的患者就更少了^[7]。疾病复发或在最初改善后逐渐丧失治疗应答性 (也称为继发性或获得性无应答) 也是导致患者预后不佳的原因之一^[8,9]。

近年来我们对类风湿关节炎的细胞和分子病理机制的理解有了很大进展，也更多地认识到了 RA 患者的异质性，发现了患者亚组和疾病亚型的存在^[10-12]，帮助我们为特定的亚组匹配特定的治疗手段，从而提高治疗应答率。因此，风湿病学界需要一边发现疾病的分子生物学特征，一边开发结合临床和分子病理学的临床试验新范式，并付诸实践，以减少临床试验所需的患者数量和经济成本，更有效地评估新药，从而成功研发新药，满足临床需求。但是在风湿病中实现以患者为中心的临床试验及精准医学面临着重重困难。

本文基于目前的临床试验现状及治疗应答天花板的突破难点，回顾炎性关节病中尚未满足的医疗需求，尤其是 RA。我们还将讨论分子病理指导的新型临床试验的潜能，以及实现这些新型临床试验所面临的理论和实践上的挑战，最终谈到如何实现以患者为中心的精准医疗。

RA 中尚未满足的需求

如前所述，虽然目前已有的 DMARDs 已经彻底革新了 RA 的治疗，但多项 RCT 表明，大约 40% 的患者对治疗无应答，1/3 的患者并发严重残疾，给个人和社会带来巨大的医疗负担^[13]。因此，疾病管理中仍有许多问题亟需

解决，如下方框 1 中总结。

从根本上说，我们对 RA 临床异质性的生理机制了解有限，不同的分子亚型和不同的疾病阶段是否需要不同的治疗也鲜为人知。尽管分子病理学正在越来越多地协助临床进行量体裁衣式的疾病管理，尤其是在肿瘤学中 [例如，HER2 阳性（参考文献^[14]）、错配修复缺陷^[15]），但在 RA 中，应用 DMARDs 主要基于临床特征、已有的适应征和卫生经济学的考量，而非理性的、靶向通路指导的治疗考虑^[16]。

此外，因为缺乏预测 RA 对药物治疗反应的生物标记物^[17]，目前的临床试验和临床实操中患者都在盲目更换治疗药物，这些药物成功概率可能很低，患者也不必地暴露于具有潜在毒性的药物下，推迟了疾病控制时间，导致关节发生结构性损伤（与继发性残疾相关），浪费了宝贵的医疗资源和社会资源。

另外，虽然 RA 达标治疗要求患者实现缓解或者 LDA，但许多患者都没有达到这个目标^[18]。目前尚不清楚这种失败是因为升级治疗或转换治疗的延迟，还是因为某些特定的难治性疾病表型，抑或是两种因素的结合。目前使用的疾病活动度复合评分本身存在局限性，合并了非炎症性疾病和疼痛阈较低的患者通常得分较高，使得治疗反应和缓解状态的准确测量变得复杂^[19-21]。最后，由于大多数达到 LDA 或缓解状态的患者仍然依赖药物^[22]，无药物缓解仍然是理想化状态，因此亟需新的治疗方案来达成这一目标。

方框 1 慢性炎性关节病中尚未满足的需求

- 对于造成疾病异质性的个体水平的生理机制，目前仍缺乏全面的理解；
- 目前疾病定义主要基于临床症状和体征，并不精确，疾病的临床管理没有考虑分子病理机制；
- 目前用于诊断、预后、疾病监测及治疗反应的生物标记物不够准确；
- 不能预测不同患者的致病通路，因此仍在用“试错”的方式来应用靶向治疗；
- 在传统的试验中，不少患者对治疗应答不足（“治疗应答天花板”），但其背后的机制、如何最好地应用目前的治疗及选择不同治疗的顺序仍不清楚；
- 临床试验需要招募整个病程中可提高应答率的患者群体，同时在试验入组时尽量同步疾病阶段相近（例如早期、确诊时或晚期疾病）且既往用药相似的患者，尽量减少由于不同药物造成的额外的疾病异质性。

我们需要了解针对不同分子并具有不同作用通路的治疗是如何达到相似治疗效果的，我们也需要知道如果抗 TNF 治疗无效的患者，换成其他靶向 bDMARDs（例如，阻断 IL-6 受体的妥珠单抗或针对 B 细胞的利妥昔单抗）是否有效。换句话说，我们需要知道在相同的或不同的患者群体中是否可获得不同治疗的治疗应答。

我们还需要进一步理解无治疗应答的不同类型，其中包括随着治疗时间的延长逐渐丧失的治疗应答^[23]。一个有趣的假说认为，阻断一条特定的通路后，通过表型可塑性会导致另一条替代通路的出现，从而出现“抗药性逃逸”，正如既往文献报道，抗 TNF 治疗后 IL-17 轴的活性会增高^[24]。其他导致治疗应答丢失的原因还包括对生物制剂产生免疫原性，该理论尚未在临床实践或前瞻性的临床试验中被系统性证实过，但据报道，50% 的患者出现了针对抗 TNF 抗体和其他生物类似物的免疫原性^[25]。有很强的证据表明免疫原性会影响对 TNF 抑制剂的治疗应答，但在其他 bDMARDs 中类似的相关证据不多，关于 tsDMARDs 免疫原性的证据则完全没有。此外，一项研究发现，一些治疗无应答的患者，尽管进行了抗 TNF 治疗，但滑膜组织中仍有高水平的 TNF 表达，提示病变组织靶信号阻断不充分也可能是治疗反应不充分的原因^[26]。综上，针对药物的抗体和病变组织靶目标阻断不充分均能导致治疗无应答。最后，还需要考虑到很多患者（在一些研究中高达 50%）“治疗应答的丢失”可能是因为依从性不好^[27]。尽管导致治疗无应答或治疗应答丢失的原因很多，但解决这些问题对于补充基于分子病理学的量体裁衣式的疾病管理也非常重要。

显然，类风湿关节炎仍存在很多尚未满足的需求，我们需要尽一切努力在靶向治疗的背景下去探索和提高对疾病发病机制以及治疗应答机制的理解，而临床试验则在其中发挥着举足轻重的作用。

当前的临床试验设计

传统的临床试验在成功评估 DMARDs 并将其应用于临床至关重要，改变了无数炎性关节病患者的生活。经典的双臂、平行分组随机对照的临床试验在确定这些药物的有效性和安全性以及为药物监管部门提供法规要求的文件上发挥了重要作用。风湿病预后评估（OMERACT）小组就炎性关节病的核心结局测量建立了国际共识，如 ACR 反应标准、疾病活动度评分和临床疾病活动指数，这些标准已被监管机构认可为当前结局评估的金标准，尽管这些

工具有一些缺点，但我们可以通过在其中整合生物学终点来改善。

文献表明^[28]，经典的 RCT 设计可以比较试验方案和现有替代方案，并确定前者的风险及获益。通过盲法、严格的人排标准及随机分组的办法，最大限度地减少了可能引入的偏倚和影响结局的因素，因此两组之间观察到的任何差异都是真实确切的。因此，在评估试验药物与现有治疗药物在有效性及安全性上的比较上，经典的 RCT 设计代表了方法学上严谨性的金标准。

除了上述主要优点以外，传统的 RCT 也有明显的局限性，总结见方框 2^[28]。本文会重点讨论 RA 及常见的炎性关节病的临床试验设计的演变历程（图 1），它们随着对疾病发病机制的理解加深和临床亚型定义的进展而发展变化，从而满足不断变化的临床需求。风湿病临床试验设计需要不断发展的一个重要原因是，在过去 10~15 年里，所有纳入对 csDMARDs 治疗应答不充分的患者的传统 RCT 中，无论研究药物的治疗靶标或作用机制如何，都难以超过典型的 ACR20、ACR50 和 ACR70 的治疗应答率，即 60%、40% 和 20%。

更好地理解这一天花板效应的基础，可以帮助新药开发不落入‘60-40-20’的应答率陷阱，改善疾病诊疗。目前，天花板效应背后的生物学机制尚不清楚。瓶颈假说认为，目前的治疗针对的是不同的上游通路，但这些通路最终只汇聚成几个共同的最终效应通路，例如，TNF 和 IL-6 的产生^[1]。另外，“多样化内表型假说”提出，当前的治疗方法所针对的多条共同通路的确在大部分炎性关节病患者中存在，但在少数患者中，病变组织（滑膜）可能有不同的细胞和分子模式特征，回避了当前药物的作用机制^[10,11,29]。

要检验上述两个假说需要一种在研究设计及研究人群上不同于经典 RCT 设计的方案，然而目前靶向治疗的临床研发方案本质上仍遵循着 csDMARDs（作用于多个而不是特定通路）的临床研发方案，招募的患者与研究药物的靶向通路之间没有相关性。例如，经典的临床试验设计认为研究中的治疗方法适用于所有具有相关临床特征的患者，如 RA、PsA 或 SpA。然而，每一种疾病其实都包含着具有不同病理生理特点和临床表型的患者亚群。

这些设计方案还假定试验药物潜在的治疗效果大于自然病程的差异，即安慰剂应答所体现出的效果。如果安慰剂组治疗效果很好，试验药物的治疗效果则相对较低。

方框 2 传统临床试验的优缺点

优点

- 传统的临床试验在 DMARDs 药物的有效性及安全性中帮助很大，改善了无数关节炎患者的生活；
- 传统的 RCTs 在方法学上非常可靠，代表了药物研发的金标准；
- 临床试验中应用的临床评估工具的开发和验证，对于监管部门批准有效的 DMARDs 药物上市并进入临床实践非常重要。

缺点

- 传统 RCTs 的患者招募和分析策略都假定目标人群是同质的（例如，对于传统 DMARDs 药物的反应、肿痛关节的数目、血沉、C 反应蛋白和 / 或抗体情况），没有考虑疾病异质性背后不同的病生理因素或治疗失败的不同原因；
- 传统的有效性临床试验与目前的类风湿关节炎临床实践（如达标治疗原则）不一致，也不适用于常伴有其他合并症的真实世界的患者群体；
- 传统的 RCTs 需要大量的受试者才能完成，且因为这些试验通常在研发的后期阶段失败，导致项目成本高。

这种自然病程的差异不是随机的，而是由内在的生物异质性决定的。因此，如果纳入的患者并非研究药物靶向的分子亚型，对试验结果的解读就会变得复杂。特别是，如果治疗药物的靶标在纳入患者群体中发生率很低，那么得到治疗药物显著有效的结论的几率就小很多，例如，苏金单抗（一种 IL-17 抑制剂）在 RA 中的 RCT 就是这样^[30]。IL-17 仅在 20~30% 的 RA 患者^[23]的滑膜组织中大量表达（未发表数据），因此，临床试验中^[30]第 24 周时服用苏金单抗 150 mg 的患者 ACR20 应答率低于使用活性药物对照组阿巴西普的应答率（分别为 30.7% 和 42.8%）。此外，苏金单抗 150 mg 的有效性高于安慰剂（ACR20 应答率 18.1%），但苏金单抗 75 mg 并不优于安慰剂（ACR20 应答率 28.3%）。因为即使在高剂量下，苏金单抗的效果也没有超过已有的药物，故已不再开发此类药物用于 RA 的治疗，但毫无疑问，在某些 RA 患者中抑制 IL-17 是有治疗获益的^[30]。

经典 RCT 还有其他的一些局限性，如试验设计不符合目前 RA 管理的临床实践（即达标治疗原则），因为其中的对照组患者通常会继续其背景治疗，而不是根据临床情况升级治疗。为了解决这个问题，越来越多的临床试验现在纳入了“营救”或“逃生”治疗组^[32]。此外，RCT 严格的人排标准意味着研究对象不能代表真实世界中的患者，后者常伴随各种合并症（如肥胖、心血管和呼吸系统

疾病、感染和恶性肿瘤），因此试验结果缺乏普适性^[33]。

为了反映真实世界的临床实践，实用性临床试验（PCTs）变得流行。然而，目前的试验还不能确定任何靶向治疗的应答（或无应答）机制。其次，目前还无法确定如何最好地应用已有的治疗以及如何选择不同治疗的顺序，包括从未用过甲氨蝶呤（MTX）或对 MTX 无应答的患者如何选择一线及二线 bDMARD 药物，以及对一线 bDMARD 药物应答不足的患者如何选择二线 bDMARD 药物。

因此，尽管传统的临床试验在成功研发风湿病药物中具有不可或缺的作用，但仍然需要作用不局限于证实药物有效性的新型临床试验。这些试验还应针对其他的一些目的进行试验设计，包括应答和无应答机制、优化现有的药物治疗、招募各个病程阶段的可能获得缓解或治疗应答良好（例如 ACR50）的患者群体，同时在入组时尽量同步疾病阶段相近（例如早期、确诊时或晚期疾病）且既往用药相似的患者，尽量减少由于不同药物造成的额外的疾病异

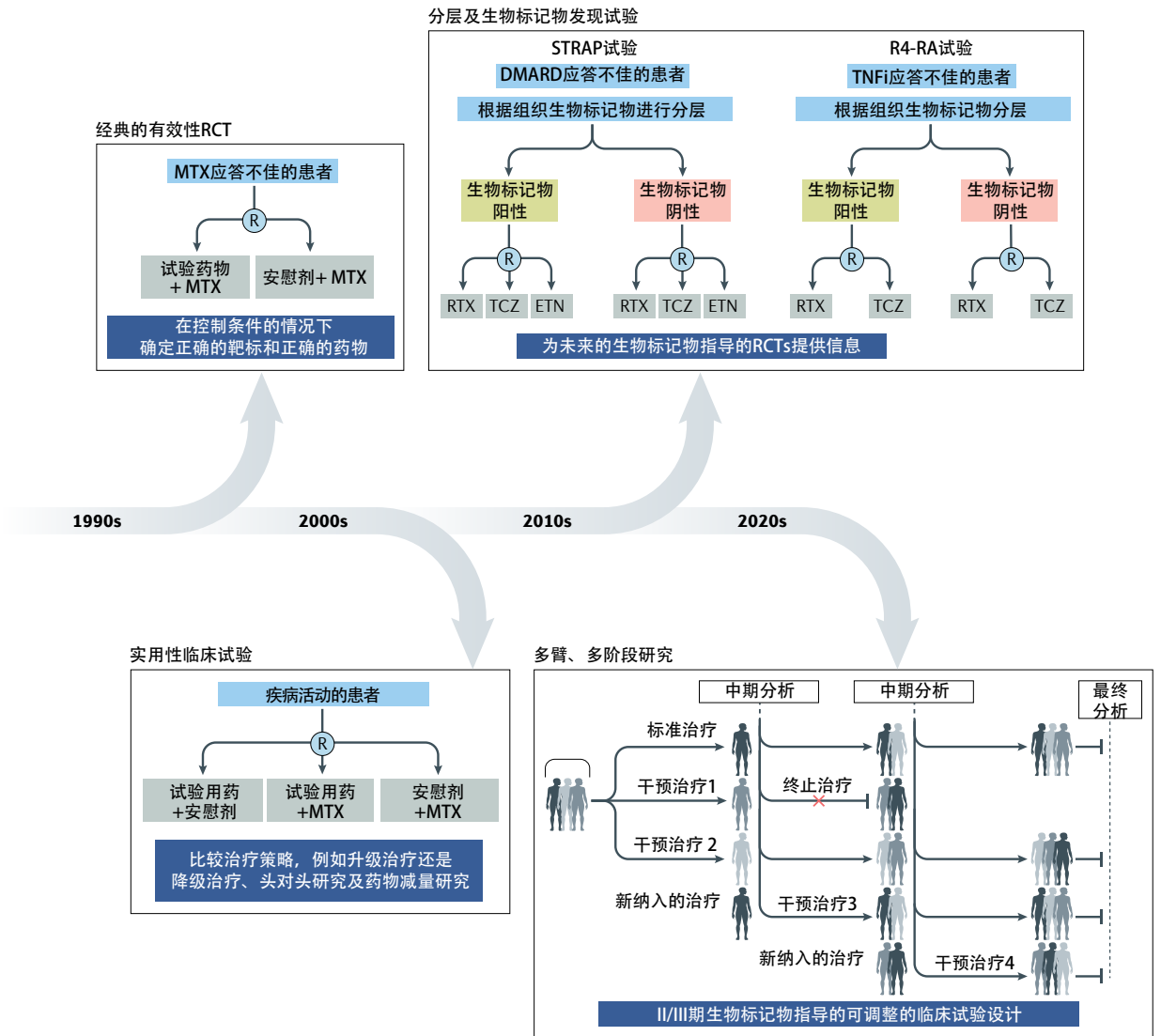


图 1 类风湿关节炎试验设计的演变。类风湿关节炎（RA）的试验设计随着临床实践、生物技术的进步和对疾病发病机制的理解而不断发展。传统的有效性临床试验的目的是在理想的控制条件下检测治疗干预的效果，在这样的条件下，偏倚和患者异质性最小，从而确认靶点是否具有临床相关性，以及针对靶点的新药是否有效。20 世纪 90 年代的药效试验使生物制剂 DMARDs 进入临床。实用性疗效试验旨在评估干预措施在“真实世界”环境中的效果。在类风湿关节炎中，这类研究已被用于比较不同的治疗策略，如治疗升级（达标治疗）和治疗降级策略、头对头药物比较和药物减量研究，并确定包括常规合成 DMARDs、生物制剂 DMARDs 和靶向合成 DMARDs 在内的治疗方案的最佳使用策略。在分层和发现生物标记物的试验中，纳入生物标记物定义的患者使得有机会改善干预治疗的效果。类风湿关节炎中的第一个此类试验是应用滑膜组织的生物标记物对患者群体进行分层，然后将其随机分配到多个治疗臂；生物标记物阳性组和生物标记物阴性组的治疗结果预示着类风湿关节炎的临床试验可以进入下一个时代，即生物标记物指导的临床试验。例如，STRAP 和 R4-RA 试验根据滑膜组织 B 细胞浸润是否丰富对患者群体进行分层。多臂、多阶段试验设计开放的主方案允许多种治疗在研究过程中进入或退出试验，可用于比较多种药物的治疗效果。研究人员可以根据预先制定的中期分析结果进行研究方案的调整，例如放弃无效的治疗方案，甚至可以增加新的挽救性治疗。这些完全被肿瘤病领域采用的试验设计开始出现在炎症性关节炎的治疗中。

质性。我们将在下一节中讨论这些内容。

走向风湿病精准医学

在肿瘤学中，对病变组织分子病理学的深入了解推动了针对肿瘤不同分子亚型的治疗方法的发展。但是要证明新治疗的临床效用，需要创新性地临床进行临床试验，在同一肿瘤类型的不同患者亚群中靶向特定的信号通路。例如，比较 HER2+ 和 HER2- 的乳腺癌患者的治疗效果的“伞形”试验，以及评估多种 HER2+ 的不同肿瘤类型（包括乳腺癌、胃癌或胰腺癌）的治疗效果的“篮形”试验^[34]。再例如，2018 年帕博丽珠单抗被批准用于有错配修复缺陷 / 微卫星高度不稳定的肿瘤患者，而与肿瘤来源无关，因为错配修复缺陷 / 微卫星高度不稳定可以预测对抗 PD1 受体抗体的治疗反应^[15]。同样地，风湿学界也需要与监管部门合作，共同改变当前临床试验设计的范式，从而实现与上述病理学指导的试验类似的临床效果。

虽然肿瘤和关节炎的生理过程明显不同，但对疾病早期且未应用过 DMARD 药物的 RA 患者的滑膜组织的深入理解^[10,11]，已经表明了特定的患者亚群中不同细胞和分子特征的重要性，以及它们与不同的临床特点和治疗反应的潜在联系。尽管这些发现还需要在独立的早期关节炎队列和治疗后的晚期 RA 队列以及其他形式的炎性关节病队列中证实，但这已经为我们呈现了一种诱人的前景，即可以通过匹配靶向药物与不同患者中的同源靶向通路来提高风湿病患者的治疗应答率。

试验设计中的生物标志物

对 RA 患者外周血生物标志物的冗长又详尽的研究历程整体是令人失望的，2016 年的一项系统综述指出，这些生物标志物的附加预测价值很低^[17] 不过血清学阳性（即抗瓜氨酸抗体（ACPA）或类风湿因子阳性）和血清学阴性的 RA 患者的确存在重要的区别。例如，一项针对利妥昔单抗的安慰剂对照的临床试验的荟萃分析发现，血清学阳性的患者比血清学阴性的患者对利妥昔单抗治疗的应答更好，两组之间的差异虽不大，但具有显著性^[35]。APIPPRA 研究也是一项外周血生物标志物指导的研究，有炎症症状但不符合 RA 诊断标准的 ACPA 阳性的患者被随机分配接受阿巴西普或安慰剂治疗，尽管患者都是 RA 早期阶段。PRAIRI 研究纳入的也是类似的受试者，ACPA 和类风湿因子均阳性但没有关节炎的患者被随机分配至利妥

昔单抗治疗组或安慰剂治疗组^[36]。在一项 PsA 研究中，64 名患者随机分配至两组，一组接受标准 bDMARD 治疗（n=38），另一组根据外周辅助 T 细胞表型接受策略性的 bDMARD 治疗（n=26），即通过流式细胞仪将这组患者根据外周辅助 T 细胞分选为 4 组（T_H1 高水平、T_H17 高水平、T_H1/T_H17 高水平和 T_H1/T_H17 低水平）接受不同的治疗，结果表明，分层患者的策略性治疗比接受标准 bDMARD 治疗的患者疗效更显著^[37]。

尽管大家仍在努力寻找外周血生物标志物，但更多的人转而关注关节病变组织（滑膜）的生物标志物。许多活检指导的观察性研究表明，抗 TNF^[38,39]、抗 IL-6 受体^[40] 或 B 细胞耗竭治疗的治疗应答与滑膜组织的某些特点有关^[41,42]。但这些结论还没有在独立的随机对照研究中得到证实，因此临床价值尚不确定。

为了解决这一迫切需求，由英国和欧洲的 19-27 个医学中心组成的国际联盟，对 csDMARDs（STRAP 试验^[43]）或抗 TNF 治疗（R4-RA 试验^[44]）应答不良的患者进行了活检指导的 RCT 试验。通过一种微创、安全和耐受性良好的超声引导下活检，可从大多数患者的大、小关节中获得高质量的滑膜组织^[45,46]。在这些试验中，患者在活检后按照 1:1 的比例随机分为接受利妥昔单抗或托珠单抗两组（R4-RA），或按 1: 1: 1 的比例随机分为接受依那西普、利妥昔单抗或托珠单抗三组（STRAP）。研究想验证的假设是滑膜组织缺乏 B 细胞浸润的患者对利妥昔单抗的治疗应答不如对托珠单抗或依那西普的治疗应答。

这些随机对照试验的结果还未公布，但令人期待，因为它们是为证实滑膜生物学特性的临床应用价值而设计的^[10-12]，可验证病变组织的药物靶标的表达水平与治疗反应相关，例如滑膜中 B 细胞的水平与对利妥昔单抗的反应性相关，同时这些试验还可在对多种药物抵抗的患者中寻找新的治疗靶标。

尽管 STRAP 和 R4-RA 已经证明在多中心进行活检指导的 RCT 是可行的，但仍需要等待其临床实用性和生物标志物验证价值的确切性证据，且需要通过经典的 RCT 设计及其变体和 / 或创新设计（如伞形或篮形试验）进行重复验证，这些将在下一节讨论。

新型的研究设计

研究者已经开发了许多新型生物标志物指导的临床试验设计，特别是在肿瘤学中^[47,48]。根据是否依照中期数据

调整研究方案，这些试验设计可分为可调整或不可调整的试验设计，选择哪种设计取决于生物标记物和试验药物的性质。一些研究设计需要对生物标记物进行确切且快速的评估，并了解其在受试者中的表达率，因为随机分组及样本量计算会根据结果而变化；另一些研究设计则是在生物标记物定义的亚组或整个受试者群体中评估多个生物标记物和/或研究药物。其中一些试验设计体现了当前肿瘤性疾病的临床实践，即生物标记物的发现和评估被整合到药物研发中，但这可能不适用于炎症性关节炎，因炎症性关节炎的重点是发现和检测现有治疗的生物标记物。本文不会全面回顾这些试验设计，仅讨论与风湿病可能相关的一些设计。

新出现的生物标记物指导的随机对照试验设计。图2展示了几种生物标记物指导的随机对照试验，可用于定义和检验与风湿病相关的精准医学策略。生物标记物策略设计是评估生物标记物在识别患者是否有治疗应答的效能的研究设计。患者随机接受由常规检验或生物标记物（有或没有同时进行常规检验）所指导的对照组或试验组治疗，然后评估治疗应答率，从而确定生物标记物策略是否可以识别治疗有应答的亚组（图2a）。

如有证据表明试验治疗在生物标记阳性的亚组中比在生物标记阴性的亚组中更有效时，可以应用基于生物标记物的分层 RCT 来进一步确定生物标记物阴性的受试

者是否能从试验治疗中获益。在这种类型的试验中，患者被分为生物标记物阳性和生物标记物阴性的亚组，然后被随机分为试验组或对照组；这种分层确保了生物标记物阳性和生物标记物阴性的患者在治疗组和对照组之间的平衡（图2b）。

在生物标记物富集试验中，只对生物标记物阳性的受试者进行随机分组，从而在特定的生物标记物定义的亚组中比较试验治疗与标准治疗；生物标记物阴性的亚组则进行标准治疗，可以提供对照组数据（图2c）。

伞形和篮形试验设计。RA 和其他炎症性关节炎都在应用或将要用到伞形和篮形试验设计。在伞形设计中（图3a），同一疾病的患者根据生物标记物的不同分为不同的亚组，并针对性地应用不同的试验治疗。而篮型试验则纳入不同疾病但具有相同的一种或多种生物标记物的患者。

如上所述，尽管肿瘤和关节炎的病生理过程明显不同，但可相互借鉴，有证据表明滑膜中治疗靶点的表达可能有利于针对该靶点的药物治疗反应，而治疗靶点的缺失可能意味着治疗无应答。例如，早期研究表明，类风湿关节炎患者滑膜组织中 TNF 的表达水平与较好的抗 TNF 治疗应答有关^[49]。尽管对这些小规模研究结果的解读必须谨慎，但可以通过伞形试验设计有效地检验这一假设（图3a），通过选择特定靶点高表达的患者可以提高靶向 DMARDs 药物相对于对照组标准治疗的应答率。AD-

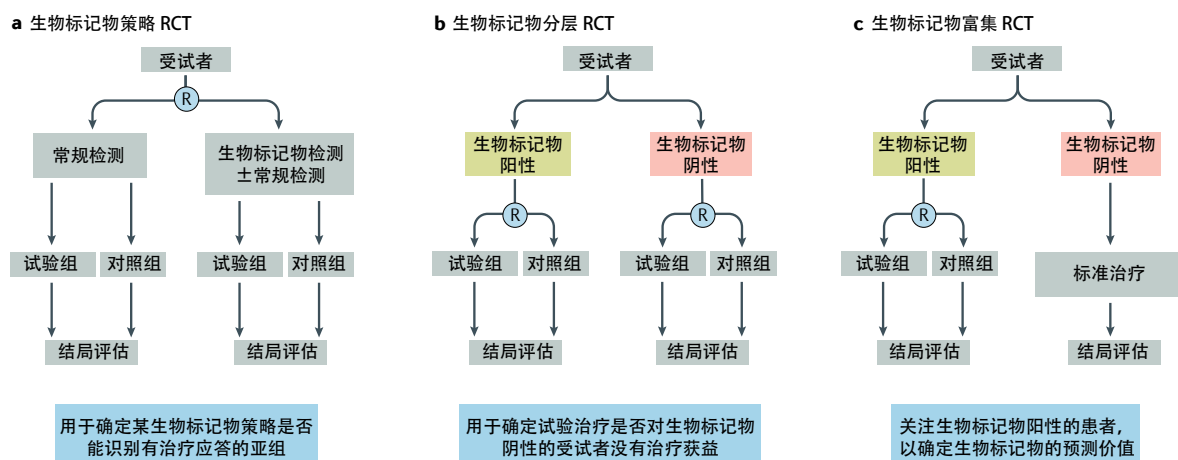


图2 生物标记物指导的新兴试验设计。生物标记物指导的随机对照试验（RCT）基于单个生物标记物或生物标记物的组合，这些生物标记物可以预测药物在特定疾病组内的疗效。**a** 生物标记物策略试验设计。该试验设计首先随机分配个体接受生物标记物检测或常规检测。生物标记物阳性和常规检测阳性的受试者都会接受试验药物和对照组治疗。这类试验为生物标记物识别出治疗应答亚组的能力提供了证据。**b** 生物标记物分层 RCT。当有证据表明试验治疗在生物标记物阳性亚组比在生物标记物阴性亚组更有效时，可以使用生物标记物分层 RCT 来研究试验治疗是否对生物标记物阴性受试者没有益处。受试者在分成生物标记物阳性和生物标记物阴性两个亚组后，再被随机分为试验组或对照组，这样可确保两组中生物标记物阳性和阴性受试者数量之间的比例平衡，只有具有有效生物标记物结果的受试者才能进入试验。**c** 生物标记物富集试验。在生物标记物富集试验中，只有生物标记物阳性的患者接受随机分组，以便在这个特定的生物标记物定义的亚组中比较试验治疗和对照治疗。生物标志物阴性的亚组继续进行背景的标准治疗，也提供对照组数据。

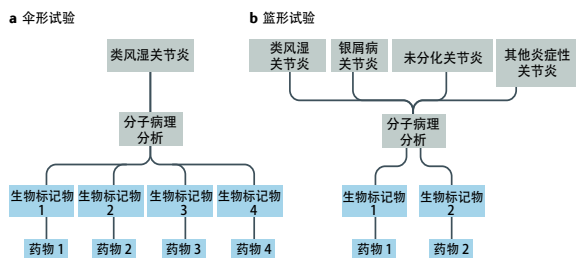


图3 生物标记物指导的临床试验设计。类似于图1中的多臂、多阶段试验，生物标记物指导的伞形和篮形试验有一个提纲挈领的主方案，该方案基于可能预测治疗应答的生物标记物指导的分子分析。生物标记物指导的随机对照试验只能评估单个生物标记物，伞形和篮形试验可以同时评估多个生物标记物和试验治疗。**a** 伞形设计。伞形试验中，患有同种疾病（以类风湿关节炎为例）的受试者被分成不同的生物标记物亚组，并为各亚组分配其生物标记物对应的靶向治疗。**b** 篮形设计。篮形试验评估某种治疗在具有共同生物标记物的不同疾病患者中的作用。例如，患有类风湿关节炎、银屑病关节炎、未分化关节炎或炎症性关节炎的患者可以组成一个“篮子”。疾病和生物标记物亚组的子研究也可能包括在内。

ACTA 试验的事后分析表明^[50] 如果通过外周血生物标记物 CXCL13 和可溶性 ICAM1 作为滑膜病理的替代标记物对病人进行分层，托珠单抗和阿达木单抗治疗的 ACR50 应答率可以显著提高。

通过篮形试验设计（图 3b）可以验证某些特定的通路对不同疾病（如 RA、强直性脊柱炎（AS）和 PsA）的发病机制均起到了重要作用，且这些通路的靶向药在不同疾病中均可能有效。肿瘤学领域的经验支持了这一概念，例如，曲妥珠单抗已被证明在 HER2 高表达的不同肿瘤类型的患者中均有效^[51]，风湿病领域既往的研究也有类似的经验^[52]，例如，TNF 抑制剂对包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎和 PsA 在内的几种慢性炎症性关节病的患者均有效^[52]（表 1）。虽然 TNF 抑制剂已经被批准用于这些疾病，但继续用分子病理学指导的篮形试验来验证有效性不仅可能提高应答率，还可以为其他新药或现有的靶向 DMARD 药物进行相似的试验提供概念验证。

值得注意的是，除了 TNF 抑制剂外，其他 bDMARD 药物的 RCT 试验结果在不同的炎症性关节病中并不一致，有时甚至出乎意料。例如，虽然 IL-6 抑制剂治疗 RA 有效并已被批准用于 RA 的治疗^[53]，但在 AS 中的试验结果却令人失望^[54]。相反，IL-17 抑制剂已被批准用于治疗 PsA 和 AS，却未能在 RA 中获批^[55]。同样，IL-12/23 抑制剂乌司奴单抗被批准用于治疗 PsA，但对 RA 无效^[56]，在 AS 中^[57]，虽然乌司奴单抗和瑞莎珠单抗（IL-23 抑制剂）在前期研究中都显示了不错的治疗效果，但在 RCT 中都被证实有显著的益处^[58,59]。这些结果表明，IL-6 通路可

能在 SpA 的发病机制中并不重要，而 IL-23/17 通路则与 RA 发病无关，这可能反映了病变原发部位（RA 的滑膜和 AS 的附着点）的病生理学差异^[60]。然而，如上所述，在临床试验中，仍有部分 SpA 患者确实对 IL-6 抑制剂有治疗应答^[61]，部分 RA 患者对 IL-17 抑制剂有治疗应答^[55]，但传统临床试验设计的本质（可能纳入了原发病变部位治疗靶点低表达的受试者）不可避免地使得治疗应答的整体水平降低。

因此，如图 3b 所示，信号通路指导的篮形试验，是根据患者的分子病理学特征（例如，TNF 或 IL-17 表达情况）招募患者，而不考虑临床诊断，当治疗分组以分子病理学为指导时，可能会得到更好的结果。此外，篮形试验可能会彻底改变药物研发，它不仅可证实药物疗效，还能获得药物监管部门的青睐，因为它可以在一次临床试验中验证一种药物在多个疾病适应症中的有效性，而不像现在需要为同一个疾病适应症进行多次临床试验，成本非常昂贵。

可调整试验设计。前面讨论的研究设计适合于验证已有的生物标记物在其对应的靶向治疗中的临床应用，而可调整试验设计则更适用于新的靶向药物及对应的新型生物标记物的早期研发，这样可减少所需的受试者数量及对可能无效的新药的暴露。

多臂、多阶段（MAMS）的可调整临床试验（图 4）可以对多个生物标志物定义的患者群体同时检验多种治疗，可能会根据预先设计好的中期分析结果改变后期研究方案。分子分析用于确定患有单一类型关节炎或多种关节炎的患者群体中的生物标记物状态，并将每个生物标记物定义的患者亚组分配到合适的子研究中。根据中期分析的结果，某项子研究可以因试验药物缺乏疗效而停止，也可以因药效良好而扩展纳入更多的患者；子研究也可以根据治疗有应答和无应答进一步细分为其他子研究。

表 1 生物 DMARDs 在炎症性关节炎中的作用

药物	类风湿关节炎	银屑病关节炎	强直性脊柱炎
TNF 抑制剂	+++	+++	+++
IL-6 抑制剂	+++	+ ^[70]	- ^[54]
IL-17 抑制剂	+ ^[71]	+++	+++
IL-12-IL-23 抑制剂	- ^[56]	+++	- ^[57-59]

+++，已批准的治疗，并且在 III 期研究中具有积极的疗效；+，未获批准，但在 II 或 III 期临床试验中疗效有限；-，II 或 III 期临床试验中结果阴性。

创新试验带来的挑战

如上所述，分子病理学指导的临床试验展现了令人振奋的前景，炎症性关节炎的药物研发可能因此出现变化；然而，需要注意该领域仍处于初级阶段，存在许多潜在的陷阱和障碍，本节将就其简要讨论，总结见方框 3。

首先，关于分子病理学指导的研究，需要从一开始就说明，分子病理学指导的疾病亚组分类在临床实践中并不是一种已经成熟的方法，还需要进一步验证。基于分子病理学的新分类对正确选择患者可能有影响，从而对结果的准确性也产生影响。此外，疾病特点的异质性对于利用滑膜组织生物标记物和分子病理学实现“真实的”和可重复性的疾病分型具有重要影响。另外，患者的分子病理学图谱可能会在病程中发生变化，也可能受到年龄、性别、环境、合并症和 / 或伴随用药等合并因素的影响。

重要的是，滑膜组织生物标记物的研究仍处于早期阶段，需要建立生物标记物准确识别治疗应答亚群的可信度，这一点在生物标记物富集试验设计中尤其相关。同样，必须建立生物标记物检测方法的准确性和可重复性，以确保所选的生物标记物能够准确区分生物标记物阳性和生物标记物阴性的患者。此外，在设计评估患者选择和药物疗效的试验时，评估有效性的指标必须准确，特别是在研究规模较小的情况下。因此，用于评估结局的评估指标和评估工具可能需要调整，因为目前的方法虽然已经可以可重

复地测量治疗干预后的临床改变，但不一定能够可靠地测量特定的生物学变化。

第二，关于可调整试验设计，这一方法需要考虑大量的方法学和统计学问题（总结见方框 3）。本文虽不会深入讨论这些问题，但谨慎总是明智的。根据 FDA 的建议，尽可能提前制定好试验和数据分析计划是非常重要的，可避免可能的操作偏倚^[62]。此外，在可调整试验中，出现 I 型错误（假阳性发现）的风险很大，因为样本量的改变可能导致对结果的解读不准确，而且在可调整试验中作为决策基础的治疗效果估计可能是基于小数据集的数据，故可能导致 II 型错误（未能检测到真正的治疗效果）风险增加；两种类型的错误都可能导致错误的试验方案调整^[63]。

第三，分子病理学指导的精准医学存在许多实际的、概念上的和操作上的障碍，需要花大力气解决。例如，需要灵活的资金支持，可能频繁变更和修改方案，生物样本的运输、追踪以及生物标志物的监测和评估等重要的后勤问题，患者面对多种试验性治疗选择时的担忧，患者招募和患者失访的不可预测性，等等。另外，临床试验的管理非常复杂，需要大量的基础设施支持。

这其中的一个重要障碍是，病变组织的分子特征需要通过滑膜活检获得，但仍有许多风湿科医生质疑这种手术的可行性、可接受性和安全性。虽然目前的研究表明滑膜活检是安全的、可耐受的且并发症风险低^[45,64]，实际上已经解决了这个问题，然而观念的改变还需要时间，参与了活检指导的研究的类风湿性关节炎患者已经成为让其他患者和临床医生放心的倡导者^[65]。

OMERACT 可调整试验设计特别兴趣小组为了解决上述方法学问题举行了会议，并就如何最好在 RA 中进行可调整试验设计达成了全球共识^[66]。此外，即使国际多中心试验已经让许多风湿科医生受到了超声引导下滑膜活检的培训，持续的全球教育和培训仍是必要的。在这方面，EULAR 支持设立滑膜活检课程，该课程将持续提供一定水平的培训课程，以确保滑膜活检操作的高标准和全球推广。美国的类风湿性关节炎滑膜组织网络（REASON）和加速药物伙伴关系（Accelerating Medicines Partnership）是多中心合作组织，他们用滑膜活检组织来研究疾病的发病机制并发现预测治疗反应的生物标记物^[67-69]。

最后，在分子病理学指导的方法真正建立并应用于临床、证明其成本效益之前，风湿病药物研发的现有范式不太可能改变。

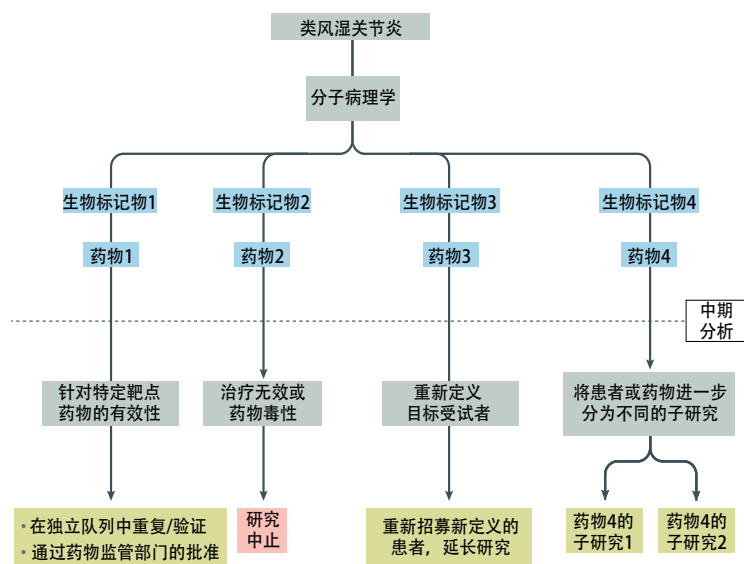


图 4 生物标记物指导的可调整试验设计。生物标记物指导的随机对照试验和伞形、篮形试验都是大型临床试验，无法在试验过程中改进研究设计或治疗方案，而生物标记物指导的可调整试验设计将生物标记物指导的临床试验概念与多臂、多阶段形式结合起来，可同时研究受试对象中的多个生物标记物（以类风湿性关节炎患者为例）。在研究过程中，可以根据预先计划的中期分析的结果在生物标记物定义的亚组内进行研究方案的调整，如终止某一亚组的试验，重新定义新的亚组或在亚组中重新划分亚组。改编自参考文献^[51]，Springer Nature Limited。

方框 3 新型临床试验的挑战

生物标记物指导的临床研究面临的挑战

- 确保研究所选的受试者为正确的患者亚群；
- 疾病特点的异质性导致患者分型不准确；
- 年龄、性别、环境、合并疾病和 / 或合并用药等因素也对患者群体有影响，同样影响分型的准确性；
- 滑膜组织生物标记物识别治疗应答人群的准确性的信心仍有待建立；
- 必须建立生物标记物检测方法的准确性和可重复性，确保所选的生物标记物可以准确划分患者亚群；
- 为了测量生物学变化的可重复性，用于评估结局的指标和工具可能需要调整。

方法学和统计学的挑战

- 操作偏移（例如，在选择偏倚中，对于评估方法的选择、治疗调整、目标受试者的改变、原始假说和最终的统计计划间的变化、是否继续临床试验的决策等）；
- 需要模拟模型进行稳定可靠的样本量计算；
- 需要确定模型最佳的结局测量指标及中期分析；
- 对于精准医学，临床试验的主要终点应该体现标准治疗对应的临床改善（例如达标治疗）；
- 对于篮形试验，主要终点应该在研究中所有的子情景下均合理；
- 应该提前制定好统计学分析计划，避免引入 I 型错误（假阳性发现）；
- 对于治疗效果的不准确评估，可能导致对试验的调整不准确，从而引入 II 型错误（即不能识别到治疗效果），可能错误地终止某个药物研发过程。

转载自参考文献^[28]，Springer Nature Limited。

试验的复杂性和高昂的成本限制了药物研发的进展。风湿病学界需要开发新型的临床试验策略来帮助新药解决临床需求（例如，患者应用现有药物无效时），减少试验所需的受试者数量，并减少与多个疾病适应症下逐个进行临床试验相关的高昂成本。当然，改变目前的风湿病药物研发的核心范式需要证明新型临床试验策略的临床效用及真正优势。尽管如此，通过病变组织分子病理学机制方面的研究进展，并利用以患者为中心的新型试验设计（如伞形、篮形和可调整试验）来提高治疗应答率，可推动针对不同分子亚型疾病的新药研发。

对分子机制的进一步理解还可能使得“为临床试验寻找患者”的概念和实践转变为“为患者寻找临床试验”。通过建立广泛的框架和系统，紧密整合医疗工作者，加快发展，真正实现精准医疗。

总之，以患者为中心的分子病理学指导的新型临床试验的发展可以优化现有靶向治疗的治疗选择，使治疗应答率突破目前的‘60-40-20’天花板，促进新药的研发，并改变临床和药物监管的批准路径。这些临床试验还将减少暴露于无效药物的受试者数量。因此，尽管风湿病学界以患者为中心的分子病理学指导的临床试验面临很大的挑战和困难，但新型试验设计为炎性关节炎治疗革命的下一阶段的加速到来提供了机会。

结论

尽管制药公司在不停研发多种多样的新疗法，但传统 **在线发表于 2020 年 9 月 4 日**

参考文献

- Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **388**, 2023–2038 (2016).
- Smolen, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers* **4**, 18001 (2018).
- Nam, J. L. et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1113–1136 (2017).
- Weinblatt, M. E. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheumatol.* **65**, 28–38 (2013).
- Porter, D. et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* **388**, 239–247 (2016).
- Smolen, J. S. et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* **388**, 2763–2774 (2016).
- Smolen, J. S. & Aletaha, D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 276–289 (2015).
- Buch, M. H., Bingham, S. J., Bryer, D. & Emery, P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* **46**, 1153–1156 (2007).
- Tak, P. P. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology* **51**, 600–609 (2012).
- Lewis, M. J. et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.* **28**, 2455–2470.e5 (2019).
- Humby, F. et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 761–772 (2019).
- Lliso-Ribera, G. et al. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/ treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 1642–1652 (2019).
- WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **919**, 1–218 (2003).
- Goutsouliak, K. et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **244**, 707–718 (2019).
- Le, D. T. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**, 409–413 (2017).
- Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 685–699 (2020).
- Cuppen, B. V. J. et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology* **55**, 826–839 (2016).
- Taylor, P. C. et al. Clinical characteristics and patient-reported outcomes in patients with inadequately controlled rheumatoid arthritis despite ongoing treatment. *RMD Open* **4**, e000615 (2018).
- Studenic, P. et al. Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 445–452 (2020).
- Michelsen, B. et al. Discordance between tender and swollen joint count as well as patient’s and evaluator’s global assessment may reduce likelihood of remission in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: data from the prospective multicenter NOR-DMARD study. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 708–711 (2017).
- Hensor, E. M. A. et al. Validity of a two-component imaging-derived disease activity score for improved

- assessment of synovitis in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **58**, 1400–1409 (2019).
22. Tanaka, Y. et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 389–395 (2015).
 23. Keystone, E. C. et al. Toward defining primary and secondary nonresponse in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF: results from the BioTRAC and OBRI registries. *J. Rheumatol.* **47**, 510–517 (2020).
 24. Alzabin, S. et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1741–1748 (2012).
 25. Strand, V. et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs* **31**, 299–316 (2017).
 26. Buch, M. H. et al. The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab). *Rheumatology* **47**, 1469–1475 (2008).
 27. Kumar, K. et al. Determinants of adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in White British and South Asian patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 311–396 (2015).
 28. Buch, M. H., Pavitt, S., Parmar, M. & Emery, P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat. Rev. Rheumatol.* **9**, 183–194 (2013).
 29. Pitzalis, C., Kelly, S. & Humby, F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr. Opin. Rheumatol.* **25**, 334–344 (2013).
 30. Blanco, F. J. et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: a phase III randomized, double-blind, active comparator- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1144–1153 (2017).
 31. Cañete, J. D. et al. Ectopic lymphoid neogenesis is strongly associated with activation of the IL-23 pathway in rheumatoid synovitis. *Arthritis Res. Ther.* **17**, 173 (2015).
 32. Fleischmann, R., Landewé, R. & Smolen, J. S. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 279–285 (2016).
 33. Vashisht, P., Sayles, H., Cannella, A. C., Mikuls, T. R. & Michaud, K. Generalizability of patients with rheumatoid arthritis in biologic agent clinical trials. *Arthritis Care Res.* **68**, 1478–1488 (2016).
 34. Park, J. J. H. et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* **20**, 510–572 (2019).
 35. Isaacs, J. D. et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 329–336 (2013).
 36. Gerlag, D. M. et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 179–185 (2019).
 37. Miyagawa, I. et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology* **58**, 336–344 (2019).
 38. Badot, V. et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R57 (2009).
 39. De Groof, A. et al. Higher expression of TNF α -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 19 (2016).
 40. Ducreux, J. et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 15–23 (2013).
 41. Cutierrez-Roelens, I. et al. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* **63**, 1246–1254 (2011).
 42. Hogan, V. E. et al. Pretreatment synovial transcriptional profile is associated with early and late clinical response in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1888–1894 (2012).
 43. EU Clinical Trials Register. EudraCT number: 2014-003529-16. *European Medicines Agency* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003529-16 (2020).
 44. EU Clinical Trials Register. ClinicalTrialsRegister.eu, EudraCT number: 2012-002535-28. *European Medicines Agency* https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002535-28 (2020).
 45. Kelly, S. et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 611–617 (2015).
 46. Just, S. A. et al. Patient-reported outcomes and safety in patients undergoing synovial biopsy: comparison of ultrasound-guided needle biopsy, ultrasound-guided portal and forceps and arthroscopic-guided synovial biopsy techniques in five centres across Europe. *RMD Open* **4**, e000799 (2018).
 47. Antoniou, M., Kolamunnage-Dona, R. & Jorgensen, A. L. Biomarker-guided non-adaptive trial designs in phase II and phase III: a methodological review. *J. Pers. Med.* **7**, 1 (2017).
 48. Antoniou, M., Jorgensen, A. L. & Kolamunnage-Dona, R. Biomarker-guided adaptive trial designs in phase II and phase III: a methodological review. *PLoS ONE* **11**, e0149803 (2016).
 49. Ulfgren, A. K. et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum.* **43**, 2391–2396 (2000).
 50. Dennis, G. et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R90 (2014).
 51. Biankin, A. V., Piantadosi, S. & Hollingsworth, S. J. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* **526**, 361–370 (2015).
 52. Choy, E. H., Kavanaugh, A. F. & Jones, S. A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat. Rev. Rheumatol.* **9**, 154–163 (2013).
 53. Ogata, A., Kato, Y., Higa, S. & Yoshizaki, K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Mod. Rheumatol.* **29**, 258–267 (2019).
 54. Sieper, J., Porter-Brown, B., Thompson, L., Harari, O. & Dougados, M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 95–100 (2014).
 55. Wu, D. et al. Meta-analysis of IL-17 inhibitors in two populations of rheumatoid arthritis patients: biologic-naïve or tumor necrosis factor inhibitor inadequate responders. *Clin. Rheumatol.* **365**, 2205–2210 (2019).
 56. Smolen, J. S. et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 831–839 (2017).
 57. Poddubnyy, D., Hermann, K.-G. A., Callhoff, J., Listing, J. & Sieper, J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 817–823 (2014).
 58. Deodhar, A. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 258–270 (2019).
 59. Baeten, D. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1295–1302 (2018).
 60. Schett, G. & Firestein, G. S. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 787–789 (2010).
 61. Merashli, M., De Marco, G., Podgorski, M., McGonagle, D. & Marzo-Ortega, H. Evidence of response to IL-6 inhibition in some cases of refractory spondyloarthritis-associated peripheral synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1418–1420 (2016).
 62. U.S. Food and Drug Administration. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics: guidance for industry. *FDA* <https://www.fda.gov/media/78495/download> (2019).
 63. Antoniou, M. et al. Biomarker-guided trials: challenges in practice. *Contemp. Clin. Trials Commun.* **16**, 100493 (2019).
 64. Humby, F. et al. Use of ultrasound-guided small joint biopsy to evaluate the histopathologic response to rheumatoid arthritis therapy: recommendations for application to clinical trials. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 2601–2610 (2015).
 65. Barton, A. & Pitzalis, C. Stratified medicine in rheumatoid arthritis—the MATURA programme. *Rheumatology* **56**, 1247–1250 (2017).
 66. Pickles, T. et al. Adaptive trial designs in rheumatology: report from the OMERACT Special Interest Group. *J. Rheumatol.* **46**, 1406–1408 (2019).
 67. Mandelin, A. M. et al. Transcriptional profiling of synovial macrophages using minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 841–854 (2018).
 68. Donlin, L. T. et al. Methods for high-dimensional analysis of cells dissociated from cryopreserved synovial tissue. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 139 (2018).
 69. Zhang, F. et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat. Immunol.* **20**, 928–942 (2019).
 70. Mease, P. J. et al. The efficacy and safety of clazakizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 2163–2173 (2016).
 71. Tahir, H. et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis after anti-TNF α therapy: a randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Rheumatol. Ther.* **4**, 475–488 (2017).

作者贡献

C.P., E.H.S.C. and M.H.B. made substantial contributions to discussion of the content and researched data for the article; C.P. wrote the article and C.P., E.H.S.C. and M.H.B. reviewed and edited the manuscript before submission.

利益冲突

The authors declare no competing interests.

审稿人信息

Nature Reviews Rheumatology thanks A. Jorgensen and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work.

出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

© Springer Nature Limited 2020

翻译: 彭丽盈 (北京协和医院)
审校: 李梦涛 (北京协和医院)

Reprinted from articles originally published in English in *Nature Reviews Rheumatology* Volume 16 Issue 7-12 © 2020 Springer Nature Limited

This translation is © 2021 by Shanghai Springer Nature Information Consulting Service Co., Ltd. BJ Branch. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.



RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China

+86 10 8341 5020

www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China