

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.08.025
文章编号: 1005-8982 (2019) 08-0111-07

早期类风湿关节炎患者甲襞微循环积分 与腕关节骨侵蚀的关系

张磊, 高照猛, 徐建, 张旗

(胜利油田中心医院 风湿免疫科, 山东 东营 257034)

摘要:目的 探讨早期类风湿关节炎患者甲襞微循环异常与腕关节骨侵蚀的相关性。**方法** 选取2013年5月—2016年11月就诊于胜利油田中心医院风湿免疫科的早期类风湿关节炎患者,按甲襞微循环积分数值分为轻度异常组、中度及重度异常组。总观察随访期52周,基线时记录患者有关临床及实验室资料,并行甲襞微循环及超声检查,此后按观察随访计划定期复查腕关节超声,发现新发超声下腕关节侵蚀后终止该患者随访并记录时间。**结果** 纳入180例患者骨侵蚀总的危险度为4.11(95% CI: 1.299, 13.016);以甲襞微循环轻度异常组为对照,计算中、重度组相对危险度分别为3.22[95% CI: 0.934, 11.087], $P=0.046$ 和4.98[95% CI: 1.532, 11.169], $P=0.002$;提示甲襞微循环异常程度越高,类风湿关节炎患者出现腕骨侵蚀相对危险度越大。Logistic回归分析结果显示,CRP[OR=18.85, (95% CI: 1.021, 34.029)]、微循环积分[OR=21.08, (95% CI: 1.802, 24.364)]及关节超声积分[OR=26.04, (95% CI: 2.663, 25.838)]是与类风湿关节炎患者腕骨侵蚀发生相关的因素。**结论** 早期类风湿关节炎患者甲襞微循环异常与腕关节骨侵蚀发生密切相关,具有预测价值;甲襞微循环检查作为一种安全无创的技术可有效监测出早期类风湿关节炎患者微循环异常,具有广泛应用前景。

关键词: 关节炎, 类风湿; 甲襞微循环; 超声检查; 骨侵蚀

中图分类号: R593.2; R445.1

文献标识码: A

Correlation analysis of nailfold videocapillaroscopy score and carpal bone erosion detected by ultrasound in the patient with early rheumatoid arthritis

Lei Zhang, Zhao-meng Gao, Jian Xu, Qi Zhang

(Department of Rheumatology and Immunology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying, Shandong 257034, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between nailfold microcirculation and carpal bone erosion in early rheumatoid arthritis. **Methods** A prospective observational cohort study was conducted. The patients admitted to Shengli Oilfield Central Hospital from May 2013 to November 2016 were divided into mild, moderate and severe abnormal group according to the integral value of nailfold capillaroscopy. The total follow-up period were 52 weeks. The clinical and laboratory data of patients were recorded, and the base values of nailfold capillaroscopy and ultrasound of carpal joint were selected as potential factors predicting outcome. **Results** Totally 180 patients were enrolled, and 6 patients gave up treatment or referrals were excluded. Finally, 174 patients were enrolled in the analysis. The total risk was 4.11 [(95% CI: 1.299, 13.016), $P = 0.008$]. In the moderate and severe group, RR

was 3.22 [95% CI: 0.934, 11.087], $P = 0.046$] and 4.98 [95% CI: 1.532, 11.169], $P = 0.002$] respectively. The result suggested that the degree of abnormal nailfold capillaroscopy in patients with early RA was the higher, the risk of carpal joint erosion was higher. A binary logistic regression analysis showed CRP ($\hat{OR} = 18.85$, 95% CI: 1.021, 34.029), nailfold capillaroscopy score ($\hat{OR} = 21.08$, 95% CI: 1.802, 24.364) and ultrasonic score of wrist joint ($\hat{OR} = 26.04$, 95% CI: 2.663, 25.838) were significantly associated with the occurrence of carpal bone erosion. **Conclusions** Scores of nailfold capillaroscopy abnormalities were associated with carpal bone erosion. Nailfold capillaroscopy could potentially be used as a diagnostic tool for early rheumatoid arthritis.

Keywords: arthritis, rheumatoid; nailfold microcirculation; ultrasonography; bone erosions

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种好发于中老年人的免疫性疾病。其以腕关节等对称性小关节受累为临床表现, 受累关节表现为滑膜增生肥厚及滑膜炎^[1]。研究证实, 关节超声可发现局部滑膜炎及骨侵蚀, 可通过半定量评分来判定 RA 病情活动度^[2-3]。研究发现, 在 RA 关节滑膜炎形成以前, 多种炎症细胞及介质刺激局部血管平滑肌增生, 并迁移至血管内膜下, 损害内皮细胞, 增加血小板、中性粒细胞等对内皮细胞的黏附, 使基底膜、血管壁增厚, 造成局部微循环障碍^[4]。目前关节超声受操作者主观因素以及客观条件的限制, 很难显示较微小的血管及准确评估滑膜血流灌注^[5], 而甲襞微循环检测作为评估微循环状态的一种无创性检查很早便用于包括 RA 在内的多种风湿性疾病的鉴别诊断^[6]。为了解早期 RA 患者甲襞微循环异常是否与骨侵蚀相关, 进行该项研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性队列研究 2013 年 5 月—2016 年 11 月就诊胜利油田中心医院风湿免疫科的早期 RA 患者 180 例。纳入标准: 符合 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准; 病情确定 24 个月以内定为早期 RA^[3]; 给予甲氨蝶呤 (10 ~ 15 mg/周) 或来氟米特 (10 ~ 20 mg/d) 单一慢性抗风湿药物治疗。排除标准: 合并其他弥漫性结缔组织病、肺纤维化、肺动脉高压、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病)、高脂血症、高血压、糖尿病、血栓性疾病、肿瘤性疾病、急性慢性感染性疾病及上肢或手严重外伤或烧伤; 双手长期震动工具劳动及长期于高温或低温环境者及长期吸烟及饮酒的患者。总随访时间 52 周, 平均 (49.85 ± 2.05) 周, 基线时收集相关实验室及临床资料, 行甲襞微循环检测及腕关节超声检查并记录相关积分值, 此后按 2、4、8、16、24、36 及 52 周复查腕关节超声检查, 随访期内若患者出现手腕肿痛加重可随时复诊并行超声检

查。出现超声下新发腕骨侵蚀或原侵蚀加重时停止随访并记录时间。本研究通过本院伦理委员会批准 (Q/ZXYY-ZY-YWB-LL201514), 患者签署书面同意书。

1.2 资料收集

所有研究对象采集静脉血测定 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA) 及抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 等临床生物化学及免疫指标。仪器法测定 ESR, 速率散射法测定 CRP, 乳胶凝集法测定类风湿因子, 酶联免疫吸附法测定 ACPA。抗 CCP 抗体 > 45 u/ml 定义为阳性; RF > 30 IU/ml 定义为阳性, ANA 滴度 > 1 : 100 定义为阳性。记录 RA 患者的患者视觉模拟尺相关病情活动评分 (general health evaluation, GH) 和双侧腕关节、掌指关节、近端指间关节、肩关节、肘关节及膝关节等 28 个关节肿胀数 (swollen joint count, SJC28) 及压痛数 (tenderness joint count, TJC28), 根据公式 $[DAS28 (CRP) = 0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.014GH + 0.36 \times \ln (CRP + 1) + 0.96]$ 计算 DAS28 评分^[7]。DAS28 > 5.1 表示疾病活动; DAS28 < 3.2 表示疾病活动性低; DAS28 < 2.6 表示疾病缓解^[8]。

1.3 甲襞微循环检测

1.3.1 仪器及检测方法 江苏同人医疗电子科技有限公司 TR8000D 型微循环检测仪 (编号 TR1580D10001), 可视微循环检测镜单元为日本 SONY 公司 TR15SXJG001。所有受检患者于检查 6 h 前禁止服用含咖啡因饮料及吸烟, 检查前于室温 20 ~ 25℃ 检查室内休息 15 ~ 20 min。检查取患者左手环指, 并放置于心脏水平位置, 滴松节油 0.2 ml 到待检指甲襞处, 需要时用玻璃棒涂抹均匀。用可视甲襞微循环检测镜直接观察甲襞微循环, 避免按压甲床, 2 位独立调查员共同协作截取图像并测量有关数据,

后由内置程序计算积分。

1.3.2 甲襞微循环异常分度诊断标准及分组 ①甲襞微循环轻度异常:动脉分支、颈脉分支或袢顶径增宽或缩窄达20%,管袢增长25%~50%或缩短20%,管袢畸形加交叉达40%;血流呈粒线流;血流中白细胞全无或增多<30个/15s;管袢模糊;有轻度渗出或出血1~2条/1指甲襞;乳头下静脉丛明显且扩张变粗;具备以上3项者或综合积分值2~4分(见图1)。②中度异常:管袢数减少40%~60%;动脉分支管径缩小20%~60%或增宽60%;或管袢缩短80%或增长>50%;或颈脉分支管径增宽100%以上;渗出:红细胞中度聚集,多数管袢血流为粒流;管袢出血达3~6条/1指甲襞;血色暗红;管袢形态短时间内变化,畸形加交叉型达40%~100%;乳头平坦;具备以上2项者或综合积分值≥4分(见图2)。③重度异常:管袢数减少<3条/mm,或减少>80%;红细胞重度聚集,血细胞与血浆分离且多数管袢血流呈粒缓流甚至全停;血流中出现非局部因素引起的多数白微栓;管袢出血≥7条/1指甲襞;具备以上1项者或综合积分值≥8分(见图3)。测量方法见图4。依据上述标准,将患者分为轻度、中度、重度3组。



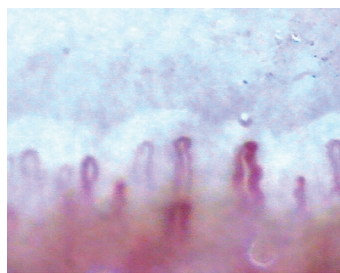
甲襞微循环积分3.5,镜下管袢清楚,交叉及畸形管袢少见,血管运动性差,流速呈粒线流,袢周未见出血及渗出,可见一排乳头下静脉丛,乳头平坦

图1 甲襞微循环轻度异常图



甲襞微循环积分5.9,镜下管袢不清,未见交叉畸形管袢,血管运动性尚可,流速呈线粒流,可见中度红细胞聚集,袢周可见渗出,未见乳头下静脉丛

图2 甲襞微循环中度异常图



甲襞微循环积分8.8,镜下管袢数目减少且扩张、缩短,可见交叉管袢,血管运动性差,流速呈粒缓流,甚至全停,可见红细胞中度聚集,袢周有出血及渗出,未见乳头下静脉丛

图3 甲襞微循环重度异常图

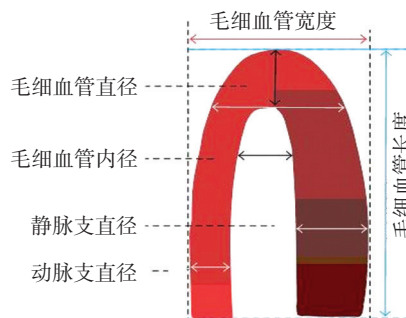


图4 正常甲襞毛细血管相关参数测量

1.4 超声检查

1.4.1 设备及检查方法 超声仪器为德国西门子公司S2000,探头型号14L5,探头频率7~14MHz,彩色状态下频率5.5MHz,Prf 781,彩色增益6dB,二维灰阶3dB,能量增益2dB,Prf 610。由独立的具有肌骨超声检查>5年经验的超声科医师检查,依据EULAR关节超声操作指南执行^[9]。超声下骨侵蚀定义为光滑的骨质表面或皮质出现>2mm连续性中断,且不规则,并且在2个平面上均可扫描到^[10]。腕关节炎超声积分标准参照SZKUDLAREK等^[11]小关节半定量评分方法,由超声科检查医师评分,评分方法见表1。

1.4.2 调查者间一致性描述 本研究采用甲襞微循环计算机加权积分,操作过程需人工测量相关数据,因此对2位调查员间进行一致性检验。随机选取60例患者,2位调查员用同一甲襞微循环检测仪分别独立测量并记录有关参数(包括毛细血管密度、毛细血管宽度及长度、动静脉分支直径、毛细血管内径、毛细血管袢直径、乳头下静脉丛可视觉度),并进行Kappa检验。

1.4.3 危险度的计算 参考陈和利^[12]分析方法,骨侵蚀发生作为暴露结局,甲襞微循环异常为暴露因素,计算危险度。

表 1 参照 SZKUDLAREK 等小关节超声炎症半定量评分

小关节表现	滑膜增厚	滑膜内血流信号	关节积液	骨侵蚀
0 级 (0 分)	未见增生滑膜	无血流信号	无积液	骨表面光滑、平整、未见骨质破坏
I 级 (1 分)	填充关节周围骨之间, 不超过骨面最高点连线	见点状彩色血流	微量积液	骨表面毛糙、欠平整, 未见明显骨质连续性中断或缺失, 骨质轻度破坏
II 级 (2 分)	滑膜组织增厚并超过骨面最高点连线, 但不超过骨干	见条状彩色血流信号, 充盈面积不到	较多积液, 未见关节囊肿胀	两平面探及骨表面连续性中断或缺失, 骨质中度破坏
III 级 (3 分)	增厚的滑膜组织超过骨面最高点连线, 并延伸超过一侧骨干	见条状丰富彩色血流信号, 充盈面积为滑膜面积一半以上甚至被彩色血流信号充填	大量积液, 范围广泛, 可见关节囊肿胀	骨表面凹凸不平, 骨质严重受损, 骨质广泛破坏

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析; 计数资料以构成比表示, 比较用 χ^2 检验, 影响因素的分析采用多因素 Logistic 逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲襞微循环调查者间一致性描述

Kappa 系数 0.790 ~ 0.850, 一致性强度 88.2% ~ 92.5%, 提示调查员间一致性较高。

2.2 研究人群的一般资料

180 例早期 RA 患者纳入观察队列。患者病程

(10.04 ± 4.14) 个月; 男性 18 例, 女性 162 例; 年龄 21 ~ 71 岁, 平均 (46.47 ± 11.44) 岁。3 组在年龄、性别、病程、RF、CCP、ANA、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及关节超声积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 重度组 ESR、CRP、DAS28 积分及微循环积分高于轻度组。见表 2。

2.3 各组相对危险度

总的危险度为 4.11 [(95% CI : 1.299, 13.016), $P = 0.008$]。以甲襞微循环轻度异常组为对照, 计算中度和重度组相对危险度分别为 3.22 [(95% CI : 0.934, 11.087), $P = 0.046$]、4.98 [(95% CI : 1.532, 11.169), $P = 0.002$]。提示甲襞微循环异常程度越高, RA 患者出现腕骨侵蚀相对危险度越大。见表 3。

表 2 3 组患者基线资料比较 ($n = 60$)

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 / (月, $\bar{x} \pm s$)	ESR / (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	CRP / (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	RF (阳性 / 阴性) / 例
微循环轻度异常组	6/54	46.78 ± 10.68	10.02 ± 3.98	23.98 ± 7.96	5.12 ± 2.80	51/9
微循环中度异常组	5/55	47.01 ± 11.87	10.23 ± 4.08	31.83 ± 9.84	7.45 ± 2.91	54/6
微循环重度异常组	7/53	45.17 ± 10.49	10.23 ± 4.79	44.15 ± 13.79	13.03 ± 4.37	55/5
F / χ^2 值	0.370	0.081	0.112	16.229	18.054	1.462
P 值	0.831	0.867	0.905	0.000	0.000	2.303

组别	CCP (阳性 / 阴性) / 例	ANA (阳性 / 阴性) / 例	VEGF / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	DAS28 积分 / ($\bar{x} \pm s$)	微循环积分 / ($\bar{x} \pm s$)	超声炎症积分 / ($\bar{x} \pm s$)
微循环轻度异常组	47/13	11/49	109.74 ± 47.15	3.11 ± 0.89	2.995 ± 0.34	0.15 ± 0.37
微循环中度异常组	51/9	9/51	103.45 ± 39.25	5.09 ± 1.31	6.286 ± 0.88	0.20 ± 0.41
微循环重度异常组	53/7	13/47	130.08 ± 30.56	5.98 ± 1.05	8.575 ± 0.61	0.40 ± 0.68
F / χ^2 值	0.481	0.891	2.479	39.964	301.922	1.371
P 值	0.316	0.641	0.093	0.000	0.000	0.262

表 3 甲襞微循环异常程度与腕骨侵蚀的相对危险度

组别	χ^2 值	P 值	\hat{RR}	95% CI	
				下限	上限
中度	3.979	0.046	3.22	0.934	11.087
重度	9.602	0.002	4.98	1.532	11.169
合计	9.491	0.008	4.11	1.299	13.016

2.4 RA 患者腕骨侵蚀发生的因素分析

以 ESR、CRP、DAS28 积分、ACPA、VEGF 水平、微循环积分及关节超声积分作为自变量, 以是否出现超声腕骨侵蚀表现作为应变量。单因素分析显示, 侵蚀组和非侵蚀组 CRP、DAS28 积分、微循环积分、

关节超声积分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, CRP ($\hat{OR}=18.85$, $P=0.049$)、微循环积分 ($\hat{OR}=21.08$, $P=0.015$)、关节超声积分 ($\hat{OR}=26.04$, $P=0.005$) 是与 RA 患者腕骨侵蚀发生的危险因素。见表 4。

表 4 RA 患者腕骨侵蚀影响因素的 Logistic 回归分析

指标	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
CRP	2.94	1.489	3.888	0.049	18.85	1.021	34.029
DAS28 积分	0.91	0.903	1.023	0.312	2.49	0.425	14.623
微循环积分	3.05	1.254	5.904	0.015	21.08	1.802	24.364
关节超声积分	3.26	6.365	7.846	0.005	26.04	2.663	25.838

3 讨论

早期 RA 的主要病理表现为关节滑膜炎, 滑膜逐渐增厚形成血管翳并逐渐向软骨边缘扩展, 侵蚀关节软骨, 使其破坏、变薄; 进一步造成软骨下骨质的侵蚀, 并可以损伤关节周围组织, 最终导致关节破坏、畸形、功能丧失。关节滑膜及肌腱的炎症程度越明显, 骨侵蚀征象的发生率越高。研究证实, 超声检查作为一种敏感性较高的成像技术可评估 RA 患者关节的形态学变化, 有效的检出掌指关节、近端指间关节、跖趾关节等骨侵蚀, 其敏感性高于普通 X 射线检查^[11, 13]。但超声血管化评分受操作者主观因素的影响, 很难显示微小血管, 并且超声检查由于声窗依赖性, 腕关节的某些骨侵蚀不易被发现, 导致假阴性结果。是否存在一种检查技术可以更早的预测 RA 关节炎进展或骨侵蚀的发生是本研究的重要目的。

FOSTER 等^[14]研究发现, 在未确诊 RA 的极早期炎性关节病患者中存在微血管功能障碍及血管内皮细胞损伤的证据, 但未发现该表现与 ESR、CRP 等炎症标志物密切相关, 提示多种机制参与下, 关节炎早期

便可出现血管内皮及功能损伤, 进而出现微循环功能障碍。在一项 RA 相关动脉粥样硬化及心血管风险因子的研究中发现, 低水平高密度脂蛋白胆固醇可能与内皮依赖性血管舒张功能减低和毛细血管功能障碍相关^[15]。有学者研究发现, RA 患者吸烟频率, 香烟烟雾可能会减少毛细血管血流达峰流量和扩张的时间, 进而影响微血管功能。另外 RA 治疗过程中 NSAIDs 的应用也会影响微循环状态, SYNGLE 等研究^[16]发现, 吲哚美辛等可以通过抑制环氧化酶减低皮肤毛细血管闭塞后反应性充血的血液流速, 影响局部微循环。微循环障碍可使消化道、肾脏等器官出现缺血、缺氧表现, 影响钙吸收, 同样可影响肾脏、性腺等组织产生和释放雌激素、 $1,25-(OH)_2D_3$ 等, 进一步影响骨代谢, 出现骨质疏松, 加重骨损害。ALMEIDA 等^[17]研究发现, 炎症关节的微循环障碍使其微环境处于低氧状态, 微环境 PH 下降, 缺氧及酸中毒可下调成骨细胞碱性磷酸酶的产生, 并抑制成骨细胞的矿化, 同时还通过缺氧诱导因子 1α 提升 VEGF 转录后 mRNA 的稳定性, 增加 VEGF 的表达^[18], 进而促进关节滑膜血管翳的形

成,造成骨侵蚀。

KOCH 等研究^[19]证实,新生血管的形成在早期 RA 炎症活动中发挥重要的作用,新形成的血管可以维持慢性炎症状态,输送炎症细胞至滑膜炎部位,并给血管翳供应养分和氧气。MARUOTTI 等^[20]研究发现,VEGF 等参与 RA 关节血管新生。VEGF 最初被描述为一个肿瘤细胞血管通透性因子,被认为是一种 RA 血管生成介质^[21],它由滑膜巨噬细胞、滑膜衬里细胞和微血管周围成纤维细胞等多种不同类型的细胞合成释放,在 RA 患者的局部关节中 VEGF 的表达增加。LATOUR 等^[22]研究发现,血清 VEGF 水平与实验室及临床疾病活动指标、影像学进展相关,本研究发现基线时按甲襞微循环积分分组后各组患者血清 VEGF 水平无差异,多因素回归分析发现血清 VEGF 水平与骨侵蚀无相关。LEE 等^[23]发现在 RA 患者血清和滑膜中 VEGF 水平无相关性,表明 RA 血管形成是由于局部性还是全身性因素驱动并不确定。受于条件限制,本研究中未能获取关节滑液的 VEGF,故未涉及有关方面的研究,可于将来进一步完善。

甲襞微循环镜作为一种无创性影像学技术,用于检测甲襞区域微循环状态,并已被证明在某些风湿性疾病的鉴别诊断中有帮助^[6]。RA 患者可出现皮肤微循环功能障碍、毛细血管通透性改变以及血管内皮细胞和细胞外基质连接异常,进而出现真皮乳头处毛细血管结构和形状的异常,这种形态特征和微循环功能状态可以通过甲襞微循环镜检测到^[24]。在人体中的大部分地区的毛细血管祥中垂直于皮肤表面,而在甲襞区域则平行于皮肤表面,这允许通过甲襞微循环镜可以检测其整个毛细血管长度等形态学特征。有研究发现,RA 患者的甲襞微循环检查中有 69% 乳头下静脉丛突出和 58% 的毛细血管细长改变,而 30.6% 合并雷诺现象的 RA 患者中,毛细血管祥动静脉分支的直径较未合并雷诺现象及对照组有扩张^[25]。本文仅对微循环异常程度与骨侵蚀相关做研究,不同的毛细血管异常表现模式是否可以预测早期未分化关节炎的进展需进一步长期大样本人群的随访、观察。本研究发现 RA 患者甲襞微循环的异常与 1 年后手骨侵蚀的发生相关,并且甲襞微循环异常程度越高,出现骨侵蚀的危险度越高,具有一定预测价值。

本研究同样存在一定局限性,如受检查者的经验、条件、方法的差异会对微循环的量化产生影响;随患者年纪的增长、器官组织的老化,毛细血管前因

素(动脉硬化、心功能等)及血流的管内因素(如血液粘度、血脂)、血管周围结缔组织的变化等均会对微循环产生较大影响。甲襞微循环镜只能看到毛细血管,部分能看到毛细血管丛,不能观察到细动脉、细静脉,对局部整体循环判断有局限性;甲氨蝶呤^[20]及非甾体抗炎药等^[21]药物也可能会血管内皮细胞功能,在某种程度上影响微循环功能。另外,文献表明,虽然临床上患者有足趾关节疼痛主诉者少见,但跖趾关节滑膜炎的发病率最高,本研究中未纳入对足趾关节的观察,会对结果产生一定影响^[26]。

综上所述,早期 RA 患者甲襞微循环异常与腕骨侵蚀发生密切相关。甲襞微循环检测作为一种无创、有效且相对低廉的技术,可用于 RA 的诊断及病情随访。

参 考 文 献:

- [1] GARRIGUES F, JOUSSE-JOULIN S, BOUTTIER R, et al. Concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(6): 597-603.
- [2] DOUGADOS M, DEVAUCHELLE-PENSEC V, FERLET J F, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 665-671.
- [3] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [4] FIRESTEIN G S. Kelley' s textbook of rheumatology[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2010(2): 10.
- [5] OSTERGAARD M, WIELL C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: a very promising method still needing more validation[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(3): 223-230.
- [6] MCGILL N W, GOW P J. Nailfold capillaroscopy: a blinded study of its discriminatory value in scleroderma, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis[J]. *Aust N Z J Med*, 1986, 16(4): 457-460.
- [7] PREVOO M L, van 'T HOF M A, KUPER H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 44-48.
- [8] van RIEL P L, SCHUMACHER H R. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2001, 15(1): 67-76.
- [9] BACKHAUS M, BURMESTER G R, GERBER T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(7): 641-649.

- [10] BAJAJ S, LOPEZ-BEN R, OSTER R, et al. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study[J]. *Skeletal Radiol*, 2007, 36(2): 123-128.
- [11] SZKUDLAREK M, NARVESTAD E, KLARLUND M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(7): 2103-2112.
- [12] 陈和利. 病例对照研究资料中多种暴露水平相对危险度分析方法的探讨[J]. *药物流行病学杂志*, 2001, 10(1): 38-40.
- [13] SAKELLARIOU G, MONTECUCCO C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (1 Suppl 80): S20-S25.
- [14] FOSTER W, LIP G Y, RAZA K, et al. An observational study of endothelial function in early arthritis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(5): 510-516.
- [15] RG I J, de JONGH R T, BEIJK M A, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin[J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(7): 536-542.
- [16] SYNGLE V, SYNGLE A, GARG N, et al. Predictors of autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis[J]. *Auton Neurosci*, 2016, 201: 54-59.
- [17] ALMEIDA M, HAN L, MARTIN-MILLAN M, et al. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting beta-catenin from T cell factor- to forkhead box O-mediated transcription[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37): 27298-27305.
- [18] SHIMA D T, DEUTSCH U, D'AMORE P A. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human epithelial cells is mediated by increases in mRNA stability[J]. *FEBS Lett*, 1995, 370(3): 203-208.
- [19] KOCH A E. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(6): 951-962.
- [20] MARUOTTI N, CANTATORE F P, CRIVELLATO E, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Histol Histopathol*, 2006, 21(5): 557-566.
- [21] AFUWAPE A O, KIRIAKIDIS S, PALEOLOG E M. The role of the angiogenic molecule VEGF in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(3): 961-972.
- [22] LATOUR F, ZABRANIECKI L, DROMER C, et al. Does vascular endothelial growth factor in the rheumatoid synovium predict joint destruction? A clinical, radiological, and pathological study in 12 patients monitored for 10 years[J]. *Joint Bone Spine*, 2001, 68(6): 493-498.
- [23] LEE S S, JOO Y S, KIM W U, et al. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(3): 321-324.
- [24] ZARIC D, WORM A M, STAHL D, et al. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 1981, 10(3): 249-252.
- [25] LAMBOVA S N, MULLER-LADNER U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(3): 318-322.
- [26] RIENTE L, DELLE SEDIE A, SCIRE C A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXXI. Sonographic assessment of the foot in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(1): 1-5.

(唐勇 编辑)