·炎症性肠病专题·

炎症性肠病与类风湿性关节炎

谭宗标，刘 传，曾愫琦，董卫国

武汉大学人民医院消化内科（武汉 430060）

【摘要】炎症性肠病与类风湿性关节炎的发病率近年来均不断升高，两者均属于自身免疫性疾病，发病机制相似，涉及免疫炎症、肠道微生态以及遗传等因素间复杂的相互作用。流行病学证据表明，炎症性肠病患者发生类风湿性关节炎的风险增加，因两者均存在关节炎症状，所以疾病初期往往难以鉴别。治疗上，也存在覆盖两种疾病的药物。本文就炎症性肠病与类风湿性关节炎间的关系作一综述，以期为两者的早期识别和及时治疗提供依据。

【关键词】炎症性肠病；类风湿性关节炎；发病机制；治疗

Inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis

Zong-Biao TAN, Chuan LIU, Su-Qi ZENG, Wei-Guo DONG

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Wei-Guo DONG, Email: dongweiguo@whu.edu.cn

【Abstract】The incidence of inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis have been increasing in recent years. These are both autoimmune diseases with similar pathogenesis involving complex interactions between immunity, inflammation, the intestinal microbiome and genetics. Epidemiological evidence suggests an increased risk of rheumatoid arthritis in patients with inflammatory bowel disease, which is often difficult to distinguish in the early stages of the disease because of the presence of arthritis symptoms in both cases. In terms of treatment, there are also drugs that cover both diseases. This article reviews the relationship between inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis in order to provide a basis for early identification and timely treatment of both.

【Keywords】Inflammatory bowel disease; Rheumatoid arthritis; Pathogenesis; Treatment

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）与类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）均是与免疫炎症、肠道微生态以及遗传等多重因素间复杂的相互作用有关的自身免疫性疾病[1-2]。IBD 包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病（Crohn's disease，CD），主要累及肠道，通常表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便等胃肠道症状，也可出现关节、黏膜、眼以及肝胆等肠外表现，其中以关节损伤（包括外周关节炎、脊柱关节炎）最为常见。RA 主要累及关节滑膜，常表现为晨僵和对称性手、腕、足等多关节肿痛症状。虽然临床上早已发现 IBD 患

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202207026
基金项目：国家自然科学基金项目（81870392）
通信作者：董卫国，博士，教授，主任医师，博士研究生导师，Email：dongweiguo@whu.edu.cn

者存在关节炎的表现，但肠道与肌肉骨骼系统之间的关系仍未明确[3]。流行病学研究表明，与非IBD 患者或健康人群相比，IBD 患者发生 RA 的风险显著增加[4]。IBD 与 RA 的发病机制、临床表现以及治疗等方面均存在相似之处。因此，本文就 IBD 与 RA 间的关系作一综述，以期为两者的早期识别和及时治疗提供依据。

1 发病机制

1.1 免疫炎症因素

IBD 与 RA 均为自身免疫性疾病，分别以肠道、关节炎症为主，也可累及其他系统。在 IBD 中，CD 被认为主要由 Th1 免疫应答引起，以 IFN-γ、TNF-α 以及 IL-12 介导的肠道炎症为特征；UC 则与 Th2 反应相关，IL-5 和 IL-13 在炎症介导中占主导地位[5]。RA 主要由 Th1 免疫介导，以受累滑膜中大量 CD4+T 细胞与 MHC-II 型阳性的抗原提呈细胞浸润为主要特征[6]。除关节局部有免疫细胞浸润外，RA 患者大多伴有全身性的自身抗体产生，如类风湿因子（rheumatoid factor，RF）和抗环瓜氨酸肽抗体（anti-cyclic citrullinated peptide antibody，抗 CCP 抗体）。此外，早期 RA 患者也可合并慢性肠道炎症，表明肠道与关节间存在一定的联系[7]。

固有免疫和适应性免疫均参与了 IBD 与 RA 的发生。IL-23 是参与固有免疫和适应性免疫的关键细胞因子，其通过驱动 Th17 细胞的分化和活化，诱导 IL-6、IL-17A、IL-17F、IL-22 以及 TNF-α 等炎症因子产生。大量证据表明，IL-23/IL-17 轴是 IBD 和 RA 发病的关键信号通路[5, 8]。在 IBD 动物模型中，可观察到 IL-23 的表达增加，且在阻断 IL-23 后结肠炎的程度显著减轻[9]。IBD 患者的肠黏膜中也发现了大量分泌 IL-17 的细胞聚集。在 RA 中，IL-23p19 缺陷小鼠可免受胶原蛋白诱导 RA 的发展。而 IL-17 既可促进成纤维样滑膜细胞和破骨细胞生成，导致骨和软骨损伤，又可与 TNF-α 协同刺激促炎介质产生而加重关节炎症[8]。IBD 与 RA 的病因尚未明确，现有证据表明异常免疫应答是其重要的发病机制。其中 IL-23 / IL-17 轴是 IBD 与 RA 共同的炎症通路，通过诱导炎症细胞因子的产生和组织炎症在两者的疾病过程中起着关键作用。IL-23 / IL-17 轴的发现为开发治疗两者的药物提供了新的靶点。

1.2 肠道微生态因素

肠道微生态在 IBD 和 RA 的发生发展中发挥着重要作用。相较于普通人群，IBD 患者肠道微生态失调，主要表现为厚壁菌和拟杆菌属减少，变形杆菌和放线菌属增多[10]。肠道菌群可能通过调节肠上皮细胞凋亡和紧密连接相关蛋白合成等机制损伤肠道屏障功能，激活免疫应答，诱发肠道炎症，进而导致 IBD 的发生发展[11]。与 IBD 类似，RA 亚临床阶段可出现普雷沃菌属富集、拟杆菌属减少等肠道微生态改变[12]。此外，RA 模型小鼠在没有肠道细菌的情况下，关节炎的严重程度大大降低[13]。以上研究均证实了肠道微生态在 RA 发展中的重要作用。但目前关于肠道微生态影响 RA 的机制仍未明确，有学者认为，肠道是 RA 的潜在起病部位之一，肠道黏膜中的免疫细胞与局部微生物间的相互作用打破了免疫耐受，最终导致自身抗体的产生与滑膜、软骨以及骨等靶器官的损害[7]。IBD 和 RA 患者相似的肠道微生态改变表明，肠道微生态可通过某一途径诱导肠道和关节的炎症发生，但具体的作用机制尚需进一步研究论证。因此，改善肠道微生态可能是预防和干预 IBD 和 RA 发生发展的一种潜在治疗方法，为两者的治疗提供了新思路。

1.3 遗传因素

IBD 和 RA 均具有明显的遗传易感性，且存在共同的易感基因位点。目前研究已发现约有 240 个易感基因位点参与了 IBD 的发生发展，其中 *HLA*、*IL23R* 以及 *NOD2* 基因遗传效应最强[5]。这些基因通过调节肠道上皮屏障、细胞迁移、自噬以及适应性免疫应答等途径影响肠道稳态。RA 关联性最强的易感基因位点与特定的 HLA 单倍型遗传有关，尤其是 *HLA-DRB1*01* 和 *HLA-DRB1*04* 基因[14]。全基因组关联研究证实了 IBD 与 RA 共享部分基因位点，包括 *PTPN22*、*FCGR2A*、*IL2/IL21*、*TNFRSF14*、*IL2RA*以及 *IRF5* 等[15]。这些基因编码的蛋白在免疫细胞的激活与分化以及细胞因子信号传导中起重要作用，共同参与了 IBD 和 RA 的发生。此外，在 IBD 与 RA 中均存在 DNA 甲基化和 miRNA 调控异常等表观遗传修饰[5, 14]。IBD 患者中 RA 发生风险的增加可能与两者之间存在共同的易感基因位点和表观遗传修饰有关。

2 临床表现和诊断

IBD 作为一种肠道炎症性疾病，主要表现为反复发作的腹痛、腹泻以及黏液脓血便等肠道症状，与 RA 以对称性多关节肿痛的主要表现截然不同[1]。但 IBD 可伴有多种肠外表现，其中以关节炎最为常见。IBD 相关的肠病性关节炎多见脊柱关节炎，曾与 RA 难以鉴别，直至 RF、HLA-B27 等标志物的发现，才使得两者的区别逐渐明晰[3]。依据国际脊柱关节炎评估协会（ASAS）分类标准，脊柱关节炎主要分为中轴型关节炎和外周型关节炎两类。外周型关节炎又被分为 1 型和 2 型，其中 2 型可累及多个关节，且主要为小关节（最常见的是掌指关节），与 IBD 活动关系不密切，易与早期 RA 表现混淆；1 型受累关节数目少于 5 个，主要累及膝关节、踝关节等大关节，关节表现常不对称且具有迁移性，与 IBD 活动相关；中轴型关节炎主要累及脊柱和（或）骶髂关节，表现为慢性腰背部疼痛[16]。RA 虽然也可累及大关节，但通常呈对称性出现，与 1 型和中轴型易于区分。

早期 RA 症状不典型，且起病后疾病进展迅速。因此，早期识别 RA 尤为重要。目前 IBD 与 RA 均无诊断金标准，主要结合临床表现及相关辅助检查进行综合分析。当 IBD 患者出现关节炎表现时，需鉴别其属于 IBD 相关的肠病性关节炎抑或是合并 RA。鉴别主要依据美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的 RA 评分，其内容包括：①关节累及情况；②血清学标志物（RF 和 / 或抗 CCP 抗体的存在）；③炎症活动度标志物（红细胞沉降率和 / 或 C 反应蛋白）；④滑膜炎持续时间[17]。当评分≥ 6 分（满分 10 分），即可诊断为 RA。此外，完善影像学检查也有利于鉴别两者。IBD 相关的肠病性关节炎具有自限性和非侵蚀性的特点，其关节影像学表现通常正常，而 RA 常可观察到骨质侵蚀或邻近部位骨质脱钙的表现[16]。

3 治疗

IBD 与 RA 在治疗上也存在诸多相似之处。治疗 IBD 与 RA 的常规方法是诱导治疗后维持临床症状缓解，传统治疗药物包括非甾体抗炎药、糖皮质激素以及免疫调节剂。近年来随着新型生物制剂的发展，治疗目标开始从控制炎症向靶向治疗转变，已有多种药物被开发且应用于临床。

3.1 传统药物

3.1.1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAIDs）是一类通过抑制环氧化酶，减少前列腺素合成而发挥抗炎、止痛效用的药物，广泛应用于临床。常规的 NSAIDs 包括阿司匹林、吲哚美辛等，一般不用于治疗 IBD，但可用于改善 RA 患者的关节症状。而 5- 氨基水杨酸（5-aminosalicylic acid，5-ASA）与柳氮磺吡啶除抗炎外，还具有免疫调节的作用，可用于 IBD 与 RA 的诱导和维持治疗。临床上轻度或中度 UC 首选 5-ASA 治疗。研究显示，5-ASA 诱导中度活动期 UC 内镜缓解的能力与 TNF-α 抑制剂相似，高达 45% 的患者在局部使用 5-ASA 诱导治疗后可达到组织学缓解[18]。由于水杨酸类药物容易在关节聚集，故也常用于治疗 RA。柳氮磺吡啶用于治疗 RA，不仅可改善关节指数、降低晨僵以及缓解关节肿痛，还能延缓小关节受侵蚀的速度[19]。在 UC 的诱导或维持治疗中，柳氮磺吡啶与 5-ASA 的疗效相当[20]。IBD 和 RA 患者因疾病种类及病情严重程度的不同，对各类 NSAIDs 的耐受度和应答率也存在差异，故在选用 NSAIDs 时需遵循个体化原则。

3.1.2 糖皮质激素

糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是一种强大的抗炎和免疫调节剂，通过干扰丝裂原激活蛋白激酶和 NF-kB 转录活性，进而调节炎症和免疫介导反应。临床上常用的 GC 包括短效制剂（可的松、氢化可的松等）和长效制剂（强的松、甲强龙等）。在 IBD 中，GC 可单独使用或与 5-ASA 联用，以诱导和维持 IBD 患者的临床缓解[20]。在 RA 的治疗策略中，GC 也起着核心作用。欧洲抗风湿联盟建议将 GC 与传统抗风湿药物联用作为 RA 的一线治疗方案，以获得快速缓解并改善远期预后[21]。GC 可迅速缓解 IBD 和 RA 病情，但长期使用可能会增加严重感染的风险、诱导骨质疏松症等不良事件发生，故一般推荐短期使用。

3.1.3 免疫调节剂

免疫调节剂是一类诱导免疫耐受的药物，可从不同机制来抑制免疫细胞的发育分化、抗原的识别以及加工提呈等环节发挥免疫调节作用。其中，甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）和硫嘌呤类药物是治疗的经典药物。临床上常单用 MTX 或

与其他药物联用作为治疗 RA 的首选方案。与对照组相比，单独或联合 MTX 治疗可更好控制 RA 病情，且治疗的不良反应轻，长期耐受性好[22]。MTX 也可用于 CD 的维持缓解，但对于 UC 并没有表现出良好的治疗效果。硫嘌呤类药物可用于 UC 和 CD 的维持治疗，尽管疗效良好，但超过 50% 的患者在治疗过程中由于不良事件的发生而停用[23]。当患者不耐受硫嘌呤类药物时，可考虑使用 MTX，尤其是伴有关节炎表现的 CD 患者。

3.2 生物制剂

3.2.1 TNF-α 抑制剂

TNF-α 是炎症反应的主要调节因子，与多种自身免疫性疾病相关。TNF-α 抑制剂通过抑制 TNF-α 表达，降低其下游的炎症相关因子水平来减轻炎症反应[24]。英夫利昔单抗是最早应用于临床的 TNF-α 抑制剂，1998 年首次被批准用于 CD 的治疗，随后一直是治疗中度或重度 IBD 的主要治疗药物。短期使用英夫利昔单抗治疗中度或重度 RA 也卓具成效，有助于缓解 RA 患者的关节损伤进展。目前，其他 TNF-α 抑制剂如阿达木单抗、戈利木单抗以及赛妥珠单抗也均被批准用于 IBD 和 RA 的治疗[25]。值得关注的是 TNF-α 抑制剂依那西普可用于治疗 RA，但会增加 IBD 恶化的风险。以 TNF-α 为治疗靶点的生物制剂，极大提高了 IBD 和 RA 的临床缓解率，改善了患者的生活质量。

3.2.2 JAK抑制剂

JAK 是一类非受体型酪氨酸激酶家族，包括 JAK1、JAK2、JAK3 以及 TyK2 四个家族成员，其参与的 JAK/STAT 信号通路持续激活与包括 IBD 和 RA 在内的许多免疫性疾病密切相关[26]。抑制 JAKs 介导的下游信号转导是 IBD 和 RA 治疗的新选择。托法替尼是 JAK1 和 JAK3 的有效抑制剂，最早被批准用于治疗对 MTX、改善病情的抗风湿药物以及 TNF-α 抑制剂无应答或不耐受的中度或重度 RA 患者[27]。目前托法替尼已获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准，用于对常规治疗（5-ASA、GC 或硫嘌呤类药物）或 TNF-α 抑制剂不耐受或失应答的 UC 患者[28]。与维多珠单抗和阿达木单抗相比，使用托法替尼治疗 UC 的临床应答率、缓解率以及内镜下黏膜愈合率等方面均更佳，但缓解 CD 效果不佳[29]。其他 JAK 抑制剂仍在进行临床药物试验中，在 IBD 和 RA 治疗中的安全性和有效性有待评估。

4 结语

IBD 患者常伴有关节炎表现，RA 也存在亚临床肠道炎症，两种疾病在治疗上存在交叉，并且在发病机制上也具有相似性，如共同的炎症通路、相似的肠道微生态改变以及相同的遗传背景。为进一步明确 IBD 与 RA 间的关系，未来仍需不断探究两者其他共同的炎症通路以及肠道微生态参与关节损伤的具体机制，为两者间的早期识别和治疗提供依据。

参考文献

1 Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(6): 1051-1062. DOI: 10.1016/j.suc.2019.08.001.

2 Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.

3 Ashrafi M, Kuhn KA, Weisman MH. The arthritis connection to inflammatory bowel disease (IBD): why has it taken so long to understand it?[J]. RMD open, 2021, 7(1): e001558. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001558.

4 Chen Y, Chen L, Xing C, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 192. DOI: 10.1186/s12876-020-01339-3.

5 Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. J Immunol Res, 2019: 7247238. DOI: 10.1155/2019/7247238.

6 Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells[J]. Immunity, 2010, 32(6): 815-827. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.06.001.

7 Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(4): 224-237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.

8 Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview[J]. Front Immunol, 2021, 12: 637829. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637829.

9 Maloy KJ. The Interleukin-23 / Interleukin-17 axis in intestinal inflammation[J]. J Intern Med, 2008, 263(6): 584-590. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01950.x.

10 Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, et al. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients[J]. Microb Ecol Health Dis, 2017, 28(1): 1322447. DOI: 10.1080/16512235.2017.1322447.

11 Dong LN, Wang M, Guo J, et al. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(13): 1610-1614. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000290.

12 Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(5): 590-593. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.

13 Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. Nat Immunol, 2021, 22(1): 10-18. DOI: 10.1038/s41590-020-00816-x.

14 Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102400. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102400.

15 Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. New IBD genetics: common pathways with other diseases[J]. Gut, 2011. 60(12): 1739-1753. DOI: 10.1136/gut.2009.199679.

16 Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(4): 307-317. DOI: 10.1080/17474124.2019.1574569.

17 Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Prim Care, 2018, 45(2): 237-255. DOI: 10.1016/j.pop.2018.02.010.

18 Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(4): 363-378. DOI: 10.1080/14712598.2019.1666101.

19 Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880. DOI: 10.3390/cells9040880.

20 Jeong DY, Kim S, Son MJ, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: a comprehensive review[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(5): 439-454. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.03.002.

21 Berardicurti O, Ruscitti P, Pavlych V, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(6): 593-604. DOI: 10.1080/17512433.2020.1772055.

22 Jiang X, Zeng J, Chen F, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10652-10660. DOI: 10.21037/apm-21-2471.

23 Crouwel F, Simsek M, Mulder CJ, et al. Thioguanine therapy in inflammatory bowel diseases. A practical guide[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2020, 29(4): 637-645. DOI: 10.15403/jgld-2765.

24 Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in autoimmune disease and current TNF-alpha inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719. DOI: 10.3390/ijms22052719.

25 Melsheimer R, Geldhof A, Apaolaza I, et al. Remicade (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine[J]. Biologics, 2019, 13: 139-178. DOI: 10.2147/BTT.S207246.

26 Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.

27 Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: a new oral therapy for psoriasis[J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(2): 101-112. DOI: 10.1007/s40261-017-0596-y.

28 Ferrante M, Sabino J. Efficacy of JAK inhibitors in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(Supplement_2): S737-S745. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz202.

29 Welty M, Mesana L, Padhiar A, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(4): 595-606. DOI: 10.1080/03007995.2020.1716701.

收稿日期：2022 年 07 月 11 日 修回日期：2022 年 08 月 27 日

本文编辑：李 阳 曹 越

引用本文：谭宗标，刘传，曾愫琦，等．炎症性肠病与类风湿性关节炎 [J]. 医学新知，2022, 32(5): 365-369. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202207026

Tan ZB, Liu C, Zeng SQ, et al. Inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(5): 365-369. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202207026