

上颈椎类风湿性关节炎的研究进展

Research progress in rheumatoid arthritis of upper cervical spine

周鑫,倪斌,杨军

(海军军医大学附属长征医院脊柱外科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.04.14

中图分类号:R593.22 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2020)-04-0379-06

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以全身多关节滑膜炎为主要病理特征的自身免疫性疾病,人群患病率为 0.5%~1.0%^[1]。RA 常累及手足等外周关节,其次是颈椎,寰枢及寰枕关节、齿状突及维持上颈椎稳定性的重要韧带受侵蚀破坏后,可致寰枢椎脱位、颅底凹陷,脊髓神经受压时可表现为相应的神经损害症状^[2,3]。若不积极治疗,神经功能进一步损害,将影响生活质量甚至死亡。因此,充分认知、尽早诊断治疗是获得良好预后的关键^[4]。但 RA 是全身系统性疾病,且患者长期服用抗风湿药物等,围手术期风险较常规上颈椎手术大,治疗难度增加。笔者就上颈椎 RA 的病理机制、流行病学特点、临床表现、影像学特征、治疗研究进展和预后综述如下。

1 病理机制

RA 的发病机制复杂,其中遗传基因与环境因素均发挥重要作用。与 RA 发病密切相关的基因众多,主要涉及免疫反应及调节,其中组织相容性复合体 II 类分子(MHC II)的基因参与多种免疫反应相关的共刺激通路及细胞内的调节途径,可致免疫激活或失效^[5]。另外,锌指蛋白 804a 基因(ZNF804a)和细胞周期蛋白依赖性激酶 1 基因(CDK1)与 RA 活动度及疾病严重程度相关^[6]。环境因素对 RA 的诱发作用不容忽视,吸烟可提升 HLA-DR4 等位基因易感性较高的人群患病率,空气中 PM2.5 含量与血液中抗环瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)滴度相关^[7]。此外,与 RA 发病相关的因素还包括肥胖、感染及微生物因素等。在上述诱因下,多种免疫细胞、自身抗原及炎症介质参与 RA 的发生及发展,主要包括 T 细胞、B 细胞及相关细胞因子。Paulissen 等^[8]的研究发现,辅助性 T 细胞(Th17)产生的促炎因子与调节性 T 细胞(Treg)分泌的免疫抑制因子失衡可诱发并加重 RA,而促进滑膜细胞增殖的细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)等和促进破骨细胞活化的细胞因子 TNF- α 、白介素-1 α (IL-1)与抑制性细胞因子白介素-4(IL-4)及 IL-10 失衡也可促使滑膜病变加

重。最新研究表明,滑膜组织中的外泌体在 RA 中发挥促炎效应,诱导炎症介质及细胞因子参与 RA 的发病进程^[9]。Skriner 等^[10]发现 RA 患者滑膜液中的外泌体含抗原抗体免疫复合物,可能是导致关节骨与软骨损伤的主要机制之一。另外,外泌体来源的微小 RNA 进入受体细胞后可以介导细胞间的通讯而参与调控 RA 的发病过程^[11]。在上述遗传及环境因素的诱发下,相关细胞及细胞因子相互作用,滑膜关节炎性细胞浸润,滑膜异常增生,骨侵蚀及软骨受损,进而致关节破坏和功能障碍。

寰枢及寰枕关节均为典型的滑膜关节,易受炎症侵蚀。滑膜炎反应及类风湿性血管翳破坏寰枢及寰枕关节后,关节囊及周围韧带松弛断裂,骨韧带复合体完整性破坏,可引起寰枢椎前后脱位,甚至垂直脱位等。

2 流行病学及自然史

RA 累及颈椎的发生率高达 86%^[12]。累及上颈椎后,病情进行性加重,并具有潜在危害性,如不积极治疗,寰枢椎脱位可进展为更严重的上颈椎畸形^[13]。Yurube 等^[14,15]通过前瞻性研究发现,超过 40% 的 RA 患者在随访 5~6 年后出现上颈椎失稳,进而出现寰枢椎脱位、颅底凹陷症。长期使用激素、严重外周关节病变、较高的疾病活动度(血沉、C 反应蛋白升高)等是发生颈椎病变的危险因素^[16]。然而 Na 等^[17]的研究发现,初次诊断 RA 到四肢关节破坏的时间间隔越短及低龄患病是 RA 进展为寰枢椎脱位的高危因素。

一旦出现脊髓压迫的表现,神经损害随疾病进展逐渐加重。Sunahara 等^[18]报道了 21 例因 RA 致寰枢椎脱位伴脊髓压迫但拒绝手术治疗的患者的预后,76% 的患者神经功能进一步恶化。Boden 等^[19]也认为非手术治疗的上颈椎 RA 合并脊髓压迫症患者的预后不良,神经功能逐步恶化甚至死亡。而 Matsunaga 等^[20]比较了手术及保守治疗与上颈椎 RA 预后的关系,结果表明,保守治疗组 76% 的患者神经功能恶化,而手术组患者的神经功能均有改善,以上研究说明必要的手术介入是获得良好神经功能预后的关键。

3 上颈椎 RA 的影像学特点

上颈椎 RA 的诊断及病情评估需结合临床表现及影

第一作者简介:男(1986-),博士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(021)81886805 E-mail:zxx3012005080@163.com
通讯作者:倪斌 E-mail:nibin99@sohu.com

像检查,影像学检查对判断上颈椎骨结构异常及脊髓受压程度有重要意义。颈椎 X 线片、CT 及 MRI 最为常用,且各有意义。

颈椎 X 线检查是最常用的筛查方法,可初步评估颈椎序列、骨质疏松及颈椎畸形等。寰齿前、后间距(ADI 及 PADI)是判定寰枢椎脱位的重要指标,但 ADI 并不能准确反映脊髓压迫程度,而 PADI 是齿状突与寰椎后弓之间的距离,是评估脊髓可用空间的重要参数。颈椎开口位 X 线片可用于评估寰枢椎旋转脱位,当寰椎侧块侧方移位超过 2mm 且寰齿间隙不对称时即有诊断意义^[21]。

颈椎 CT 及三维重建可准确显示骨性结构病变情况,如寰枢及寰枕关节间隙狭窄、毛糙,侧块关节塌陷甚至可形成骨性融合等,而椎动脉 CTA 成像技术可评估椎动脉畸形,为制定手术方案提供重要的指导^[22-23]。

MRI 是目前诊断上颈椎 RA 的重要方法,可显示 RA 引起的枕寰枢关节炎和血管翳,横韧带及翼状韧带断裂和关节囊破坏,且 MRI 能明确上颈椎 RA 早期病理变化,对上颈椎滑膜炎的诊断比 X 线片或 CT 更敏感,为早期治疗提供重要依据^[24]。MRI 还可评估脊髓神经受压程度,并清晰显示延髓脊髓角及脊髓水肿程度,对评估患者预后具有重要意义^[13]。近年来,颈椎动态 MRI 检查也逐步用于临床,它可动态评估颈椎骨性结构与脊髓的关系,对中立位脊髓无明显压迫的病例有一定诊断意义^[25]。弥散加权成像技术(DWI)是新近发展的一种 MRI 成像技术,结合表现弥散系数(ADC)对脊髓病变的诊断更加敏感^[26]。

4 临床表现

上颈椎 RA 早期多无明显临床表现,随着疾病发展,患者可出现枕颈部疼痛,其源于骨关节及周围软组织的炎性侵蚀及颈椎不稳^[27-28]。在寰枢椎脱位或颅底凹陷的情况下,枕颈部骨结构下沉可刺激 C2 神经根分支,患者可出现枕部放射性疼痛,疼痛通常在直立时加重而侧卧时减轻,部分患者因寰枢椎侧方脱位或旋转脱位伴头部偏斜^[13]。

神经功能损害也是上颈椎 RA 的主要表现之一,患者表现为双手精细动作障碍、肌肉萎缩、步态不稳、四肢麻木乏力及平衡功能障碍,还可伴有膀胱及肛门括约肌功能障碍。颅神经受压可出现吞咽困难,构音障碍,面部疼痛或感觉异常等表现^[29]。部分颅底凹陷患者还可因椎-基底动脉供血不足,表现为眩晕、晕厥、耳鸣、恶心呕吐、视力障碍及震颤等^[30]。Takeshima 等^[31]报道了 1 例因寰枢椎侧方脱位压迫椎动脉后出现脑缺血。延髓脑干受压致呼吸中枢功能障碍,部分患者可表现为肺炎反复发作、呼吸浅快及通气不足、咳嗽能力下降、痰栓形成等,进而出现呼吸衰竭、睡眠呼吸暂停,严重时猝死,根本原因是脊髓功能障碍影响呼吸肌功能^[32,33]。目前常采用 Ranawat 分级评估 RA 患者神经功能,Ranawat I 级及 II 级神经功能损伤较轻,Ranawat III 级伴有运动功能障碍^[34]。

5 上颈椎 RA 的治疗

5.1 非手术治疗

保守治疗仅适用于无神经损害的患者,因 RA 是一种慢性系统性疾病,需多学科联合治疗才能达到最佳效果,治疗的目标是达到疾病缓解和降低疾病活动度,减少致残率及提高生活质量。抗风湿药物可使寰枢椎脱位及颅底凹陷症的发生率分别降低 9% 和 4%^[35],特别是早期治疗可降低颈椎病变的发生率,延缓病变进展^[36]。

随着临床研究的深入,生物制剂抗风湿药(bDMARD)或靶向抗风湿药(tsDMARD)逐渐在临床应用并取得了良好的治疗效果,RA 的治疗理念也在不断进展,但目标治疗(T2T)及密切监测的治疗策略是基本原则^[37]。有研究^[38]证实,RA 致关节骨及软骨破坏一般发生在疾病初期,多数患者发生于起病后 2 年内,故应采取早期规范治疗并定期随访,以达到控制病情。患者一经确诊,首先要调整生活方式,包括戒烟、控制体重、合理饮食等。尽早开始传统合成抗风湿药物(csDMARD)治疗,首选甲氨蝶呤,其次是来氟米特或柳氮磺吡啶。期间监测关节疾病活动度(DSA28)、简化疾病活动指数(SDAI)以及血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)等疾病活动指标。若单一 csDMARD 治疗未达标,可联合另一种或两种 csDMARD,或者一种 csDMARD 联合一种 bDMARD 或 tsDMARD 进行治疗^[39]。TNF- α 抑制剂及 IL-6 受体的重组人源化 IgG1 亚组单克隆抗体托珠单抗是目前临床常用的 bDMARDs,另外,tsDMARDs 药 Janus 激酶(Janus kinases, JAK)抑制剂是一类新的作用机制的抗风湿药,对传统药物效果不佳的患者可以考虑使用。对于中高疾病活动度的 RA 患者建议应用 csDMARD 联合糖皮质激素治疗,以快速控制症状。治疗过程中应密切监测不良反应。另外,部分学者认为免疫吸附及血浆置换等免疫净化疗法或外周干细胞移植对顽固性 RA 效果确切^[40]。富血小板血浆(PRP)富含多种生长因子,关节内注射 PRP 可缓解病情,对部分药物治疗效果不佳的患者有一定的疗效^[41],但未在临床广泛应用。

5.2 手术治疗

5.2.1 适应证 枕颈部顽固性疼痛及脊髓神经压迫症是手术的适应证,手术目的是脊髓神经减压及颈椎稳定性重建,预防不可逆的神经损害^[42,43]。颈部疼痛可通过药物控制,而顽固性疼痛且影响生活时需行上颈椎关节融合手术以缓解症状。一旦出现神经损害,若继续保守治疗,神经功能将进一步损害,且术前神经功能损害程度与预后密切相关,因此,在严重神经损害前行手术治疗才可能获得良好预后^[44,45]。

目前存在争议的情形是影像表现为上颈椎失稳或脱位但无神经损害是否需积极手术治疗。影像表现为上颈椎失稳是常见的,然而,并非所有的患者均需手术治疗,但其中存在高危神经损害风险的患者需早期手术介入。Shen 等^[30]认为,屈曲位时 PADI>14mm 的患者可定期随访,<14mm 时还需评估脊髓可用空间(SAC),当 SAC<13mm,或

者延髓脊髓角 $<135^{\circ}$ 时需行关节融合术。当寰枢椎脱位合并颅底凹陷及脊髓压迫时,也需要积极手术治疗。近期一项前瞻性研究表明,严重的外周关节破坏、长期类固醇激素使用史和外周关节手术史是上颈椎 RA 患者预后不良的危险因素,对这类患者也推荐积极手术^[46]。

5.2.2 手术方法 上颈椎 RA 是逐步进展的,首先是寰枢椎不稳,后进展为可复性寰枢椎脱位,此时只需寰枢椎后路固定融合即可实现复位减压及稳定性重建^[47]。当疾病发展到中晚期时,寰枢关节前方肌肉韧带及关节囊挛缩,可复性寰枢椎脱位发展为难复性脱位,此时需行前路寰枢关节松解后再行固定融合,手术难度及风险增加。目前常用于寰枢椎后路内固定的方式有 Magerl 螺钉固定技术、Harms 固定技术及钉钩固定技术等,这些固定技术均有其优缺点,需根据寰枢椎置钉条件、骨质疏松及复位程度决定内固定方式^[48-50]。部分病例因寰枢骨性结构破坏,可采用单侧寰枢固定,也可获得良好的植骨融合率^[51]。为增加固定强度,Harati 等^[52]采用 Magerl 螺钉联合寰椎侧块螺钉的固定方式,提高了内固定的稳定性。上颈椎 RA 患者枢椎峡部易被炎症侵蚀破坏,手术风险增加。3D 打印及导航技术可提高置钉准确性,降低血管神经并发症的发生率^[53-55]。

当患者伴有颅底凹陷、寰椎骨性结构破坏致置钉困难、炎症严重破坏寰枢关节时需行枕颈固定融合,因 RA 多并发骨质疏松及下颈椎失稳,必要时需延长固定节段^[3,56]。目前常用枕骨板进行枕颈固定;Uribe 等^[57]采用枕骨髁螺钉技术进行枕颈固定,可提供更好的生物力学稳定性。对已发生枕颈融合的颅底凹陷病例,采用寰枢固定结合横连接器也可获得理想的固定强度及植骨融合率^[58]。

难复性及不可复性寰枢椎脱位、颅底凹陷症患者一般需前路松解后再行前路或后路固定。前路松解的主要入路有经口入路及经下颌下入路,经口入路术后康复慢,且增加手术切口感染风险。近年来,部分学者采用经鼻入路及下颌下微创入路行寰枢关节松解,手术创伤小,临床效果满意^[59]。

术前需完善颈椎 X 线、上颈椎 CT 平扫和三维重建、颈椎 MRI 平扫,另外,椎动脉 CTA 也不可或缺。上述检查主要用于初步评估寰枢椎脱位的类型、脊髓压迫程度和炎症假瘤大小、上颈椎骨性结构完整性及骨质疏松情况以及椎动脉变异情况,为制定合理的手术方案提供依据。

首先通过颈椎 X 线检查判断寰枢椎能否自行复位,并于术前行颅骨牵引,可自行复位或牵引复位的病例,一般采用后路寰枢椎复位固定融合即可。术前颅骨牵引不能复位时,需进一步在全麻下大重量颅骨牵引^[60],若完全复位,也可直接采用后路寰枢椎钉棒系统进行复位固定融合。而对于部分复位的病例,可行后路寰枢关节松解,利用钉棒系统悬臂梁结构的提拉作用复位,也可实现寰枢椎满意复位^[49]。在大重量颅骨牵引无复位倾向时,只能在前路松解复位的前提下行前路或后路上颈椎固定融合术。

5.2.3 术中注意事项 枕颈融合术后部分患者可能出现

吞咽困难,其发生率约为 26.6%,少数患者同时伴呼吸困难,除了气管插管对咽喉部损伤致粘膜水肿外,许多研究证实,枕颈融合角度与之显著相关^[61-64]。当上颈椎固定于屈曲位时,枕颈角(O-C2 角)较术前减小,导致咽喉部空间减小,引起吞咽及呼吸困难,且枕颈固定融合后,口咽腔空间无法通过下颈椎的屈伸活动予以代偿,纠正 O-C2 角后症状缓解^[65-67]。Meng 等^[63]研究发现,当 O-C2 角减小超过 5° 时 66.7% 的患者可出现吞咽困难,而减小小于 5° 时无吞咽困难发生,认为枕颈融合术后 O-C2 角较术前减小应小于 5° 。除 O-C2 角,Morizane 等^[68]认为 O-EA 角(McG 线与外耳道-枢椎下终板中点连线夹角)与口咽腔空间大小也密切相关,术后 O-EA 角小于 100° 是发生吞咽困难的高危因素。Wang 等^[69]研究发现,O-C2 角减小大于 5° 预测术后吞咽困难的敏感性和特异性分别为 75.9% 和 80%,而术后 O-EA 角小于 100° 的敏感性和特异性分别为 75.9% 和 62.5%;结合上述两个指标预测术后吞咽呼吸困难的敏感性高达 96.6%。为预防术后出现上述并发症,术中透视评估融合角度是降低吞咽、呼吸困难的重要方法。对术后已出现呼吸或者吞咽困难的患者,结合影像检查判断病因,已固定于过屈位的患者,建议再次手术调整。

6 上颈椎 RA 的预后

RA 患者一般病程较长,多长期服用激素、抗风湿药物等多种免疫抑制剂,且 RA 可累及心肺等多脏器,影响全身情况。最新研究表明,在围手术期继续使用抗风湿药物不会增加术后并发症发生的风险,而全身情况、营养、骨质情况、吸烟及其他合并症是围手术期风险的重要影响因素^[70]。随着 RA 病情进展及激素的长期应用,约 50% 的患者将出现不同程度的骨质疏松,其发生率是正常人群的 4 倍^[71]。上颈椎融合术后,骨质疏松将影响植骨融合率及内固定稳定性,故应选择力学强度最佳的内固定方式及合理的植骨方法,降低内固定失效的风险。多项临床研究表明,抗风湿药物联合双磷酸盐及小剂量激素可提高 RA 患者骨密度,从而降低内固定失效的风险^[72]。

上颈椎 RA 患者神经功能预后与术前病情密切相关,临床研究证实,寰枢椎融合术可预防颅底凹陷症的发生,且术后患者的齿状突后血管翳明显减小^[56]。PADI 不仅可用于评估寰枢椎脱位及脊髓压迫程度,还与神经功能预后相关,术前 PADI $>10\text{mm}$ 的患者术后神经功能 Ranawat 分级至少可提高 1 级, $<10\text{mm}$ 的患者神经功能恢复不佳,而颅底凹陷症合并寰枢椎脱位的患者神经功能恢复的前提是 PADI $>13\text{mm}$ ^[73]。术前的 Ranawat 分级也与手术预后恢复密切相关,Wolfs 等^[72]报道上颈椎术后 Ranawat I 级、II 级、III A 及 III B 患者的 10 年生存率分别为 77%、63%、47% 及 30%。96% 的 Ranawat I 级的患者术后神经功能无加重,而 53% 的 Ranawat II 的患者神经功能可提高 1 级,56% 的 Ranawat III A 级的患者神经功能可提高 1~2 级,只有 21% 的 Ranawat III B 患者神经功能可提高 2 级。

7 小结

总之,RA 累及上颈椎可致寰枢椎脱位及颅底凹陷,引起疼痛、神经功能障碍、畸形甚至死亡。早期采用合理的抗风湿治疗可延缓病情进展,当患者出现顽固性枕颈部疼痛及神经损害表现时,需及时手术干预,复位及稳定性重建是阻止神经功能恶化和改善预后的重要措施。早期寰枢椎脱位可行后路复位固定融合即可,当发展为难复性或不可复性寰枢椎脱位及颅底凹陷症时,需先行前路松解后再行固定融合。RA 患者长期服用激素及抗类风湿性药物,普遍存在骨质疏松及免疫力低下,术前需全面评估患者全身情况以降低手术风险及手术并发症的发生率,使患者获得良好预后。

8 参考文献

- Sharif K, Sharif A, Jumah F, et al. Rheumatoid arthritis in review: clinical, anatomical, cellular and molecular points of view[J]. Clin Anat, 2018, 31(2): 216–223.
- Krauss WE, Bledsoe JM, Clarke MJ, et al. Rheumatoid arthritis of the craniovertebral junction[J]. Neurosurgery, 2010, 66(3 Suppl): 83–95.
- Kothe R. Rheumatoid instability in the cervical spine: diagnostic and therapeutic strategies[J]. Orthopade, 2018, 47(6): 489–495.
- Mallory GW, Halasz SR, Clarke MJ. Advances in the treatment of cervical rheumatoid: less surgery and less morbidity [J]. World J Orthop, 2014, 5(3): 292–303.
- Margulies DH. How MHC molecules grab citrullinated peptides to foster rheumatoid arthritis[J]. J Biol Chem, 2018, 293(9): 3252–3253.
- Fattah SA, Abdel Fattah MA, Mesbah NM, et al. The expression of zinc finger 804a(ZNF804a) and cyclin-dependent kinase 1(CDK1) genes is related to the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Arch Physiol Biochem, 2020: 1–6. [Epub ahead of print].
- Alsaber A, Pan J, Al-Herz A, et al. Influence of ambient air pollution on rheumatoid arthritis disease activity score index [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(2). pii: E416.
- Paulissen SM, van Hamburg JP, Dankers W, et al. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis[J]. Cytokine, 2015, 74(1): 43–53.
- Salvi V, Gianello V, Busatto S, et al. Exosome-delivered microRNAs promote IFN- α secretion by human plasmacytoid DCs via TLR7[J]. JCI Insight, 2018, 3(10). pii: 98204.
- Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, et al. Association of citrullinated proteins with synovial exosomes [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(12): 3809–3814.
- Miao CG, Yang YY, He X, et al. New advances of microRNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, with a focus on the crosstalk between DNA methylation and the microRNA machinery[J]. Cell Signal, 2013, 25(5): 1118–1125.
- Marques PM, Cacho-Rodrigues P, Ribeiro-Silva M, et al. Surgical management of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients[J]. Acta Reumatol Port, 2015, 40(1): 34–39.
- Ferrante A, Ciccio F, Giammalva GR, et al. The craniovertebral junction in rheumatoid arthritis: state of the art[J]. Acta Neurochir Suppl, 2019, 125: 79–86.
- Yurube T, Sumi M, Nishida K, et al. Accelerated development of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: a prospective minimum 5-year cohort study [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88970.
- Yurube T, Sumi M, Nishida K, et al. Incidence and aggravation of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: a prospective minimum 5-year follow-up study of patients initially without cervical involvement[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2012, 37(26): 2136–2144.
- Zhu S, Xu W, Luo Y, et al. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a Meta-analysis [J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(5): 541–549.
- Na MK, Chun HJ, Bak KH, et al. Risk factors for the development and progression of atlantoaxial subluxation in surgically treated rheumatoid arthritis patients, considering the time interval between rheumatoid arthritis diagnosis and surgery[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2016, 59(6): 590–596.
- Sunahara N, Matsunaga S, Mori T, et al. Clinical course of conservatively managed rheumatoid arthritis patients with myelopathy[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1997, 22(22): 2603–2607.
- Boden SD, Dodge LD, Bohlman HH, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: a long-term analysis with predictors of paralysis and recovery [J]. J Bone Joint Surg Am, 1993, 75(9): 1282–1297.
- Matsunaga S, Sakou T, Onishi T, et al. Prognosis of patients with upper cervical lesions caused by rheumatoid arthritis: comparison of occipitocervical fusion between c1 laminectomy and nonsurgical management[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2003, 28(14): 1581–1587.
- Aggarwal A, Kulshreshtha A, Chaturvedi V, et al. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: prevalence and relationship with overall disease severity [J]. J Assoc Physicians India, 1996, 44(7): 468–471.
- Joaquim AF, Ghizoni E, Anderle DV, et al. Axis instrumentation: surgical results[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2012, 70(11): 857–863.
- Söderman T, Olerud C, Shalabi A, et al. Static and dynamic CT imaging of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis[J]. Skeletal Radiol, 2015, 44(2): 241–248.
- Carotti M, Salaffi F, Di Carlo M, et al. Magnetic resonance imaging of the craniovertebral junction in early rheumatoid arthritis[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(4): 553–561.
- Reijnierse M, Helm-Mil AV, Eshed I, et al. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis: peripheral joints

- and spine[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2018, 22(2): 127–146.
26. Mańczak M, Pracof G, Sudol-Szopińska I, et al. Apparent diffusion coefficient as an indicator of spinal cord compression due to anterior atlanto-axial subluxation in rheumatoid arthritis patients[J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(10): 2352–2358.
27. Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, et al. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(12): 1743–1752.
28. Pellicci PM, Ranawat CS, Tsairis P, et al. A prospective study of the progression of rheumatoid arthritis of the cervical spine[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1981, 63(3): 342–350.
29. Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: clinical considerations [J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2011, 69(2): 136–148.
30. Shen FH, Samartzis D, Jenis LG, et al. Rheumatoid arthritis: evaluation and surgical management of the cervical spine [J]. *Spine J*, 2004, 4(6): 689–700.
31. Takeshima Y, Matsuda R, Hironaka Y, et al. Rheumatoid arthritis-induced lateral atlantoaxial subluxation with multiple vertebralbasilar infarctions[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015, 40(3): E186–189.
32. Gentry JB, Gonzalez JM, Blacklock JB. Respiratory failure caused by Chiari I malformation with associated syringomyelia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2001, 103(1): 43–45.
33. Alvarez D, Requena I, Arias M, et al. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia[J]. *Eur Respir J*, 1995, 8(4): 661–663.
34. Ranawat CS, O’Leary P, Pellicci P, et al. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1979, 61(7): 1003–1010.
35. Paimela L, Laasonen L, Kankaanpää E, et al. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(7): 1280–1284.
36. Sandström T, Rantalaiho V, Yli-Kerttula T, et al. Cervical spine involvement is very rare in patients with rheumatoid arthritis treated actively with treat to target strategy: ten-year results of the NEORACo study[J]. *J Rheumatol*, 2019 Nov 15. pii: jrheum.190139. [Epub ahead of print]
37. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(4): 1363–1368.
38. Nam JL. Rheumatoid arthritis management of early disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(3): 267–274.
39. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 1–26.
40. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, pii: anrheumdis-2019-216655. [Epub ahead of print].
41. Badsha H, Harifi G, Murrell WD. Platelet rich plasma for treatment of rheumatoid arthritis: case series and review of literature[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2020, 2020: 8761485.
42. Matsunaga S, Onishi T, Sakou T. Significance of occipitoaxial angle in subaxial lesion after occipitocervical fusion [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2001, 26(2): 161–165.
43. Nagaria J, Kelleher MO, McEvoy L, et al. C1–C2 transarticular screw fixation for atlantoaxial instability due to rheumatoid arthritis: a seven-year analysis of outcome [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009, 34(26): 2880–2885.
44. Casey AT, Crockard HA, Pringle J, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: current techniques for management [J]. *Orthop Clin North Am*, 2002, 33(2): 291–309.
45. Clark CR, Goetz DD, Menezes AH. Arthrodesis of the cervical spine in rheumatoid arthritis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1989, 71(3): 381–392.
46. Terashima Y, Yurube T, Hirata H, et al. Predictive risk factors of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: a prospective multicenter over 10-year cohort study [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(8): 556–564.
47. Vanek P, Bradac O, de Lacy P, et al. Treatment of atlanto-axial subluxation secondary to rheumatoid arthritis by short segment stabilization with polyaxial screws[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(9): 1791–1801.
48. Ryu JI, Bak KH, Kim JM, et al. Comparison of transarticular screw fixation and C1 lateral mass–C2 pedicle screw fixation in patients with rheumatoid arthritis with atlantoaxial instability[J]. *World Neurosurg*, 2017, 99: 179–185.
49. Harms J, Melcher RP. Posterior C1–C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2001, 26(22): 2467–2471.
50. Goel A, Desai KI, Muzumdar DP. Atlantoaxial fixation using plate and screw method: a report of 160 treated patients[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(6): 1351–1357.
51. Paik SC, Chun HJ, Bak KH, et al. Unilateral C1 lateral mass and C2 pedicle screw fixation for atlantoaxial instability in rheumatoid arthritis patients: comparison with the bilateral method[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 57(6): 460–464.
52. Harati A, Oni P. Three-point atlantoaxial fixation with C1–C2 transarticular screws and C1 lateral mass screws [J]. *J Orthop Surg(Hong Kong)*, 2019, 27(2): 2309499019854201.
53. Pu X, Luo C, Lu T, et al. Clinical application of atlantoaxial pedicle screw placement assisted by a modified 3D-printed navigation template[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73: e259.

54. Tian W, Liu YJ, Liu B, et al. Guideline for posterior atlantoaxial internal fixation assisted by orthopaedic surgical robot[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(2): 160–166.
55. Chen TY, Lin KL, Ho HH. Morphologic characteristics of atlantoaxial complex in rheumatoid arthritis and surgical consideration among Chinese[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2004, 29(9): 1000–1004; discussion 1005.
56. Clarke MJ, Cohen-Gadol AA, Ebersold MJ, et al. Long-term incidence of subaxial cervical spine instability following cervical arthrodesis surgery in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(2): 136–140.
57. Uribe JS, Ramos E, Vale F. Feasibility of occipital condyle screw placement for occipitocervical fixation: a cadaveric study and description of a novel technique [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2008, 21(8): 540–546.
58. Wang HW, Yin YH, Li T, et al. Effects of transverse connector on reduction and fixation of atlantoaxial dislocation and basilar invagination using posterior C1–C2 screw-rod technique[J]. *Spine J*, 2019, 19(12): 1995–2002.
59. Tang X, Wu X, Tan M, et al. Endoscopic transnasal anterior release and posterior reduction without odontoidectomy for irreducible atlantoaxial dislocation [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 119–126.
60. Wang C, Yan M, Zhou HT, et al. Open reduction of irreducible atlantoaxial dislocation by transoral anterior atlantoaxial release and posterior internal fixation [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(11): E306–313.
61. Huang M, Gonda DD, Briceno V, et al. Dyspnea and dysphagia from upper airway obstruction after occipitocervical fusion in the pediatric age group[J]. *Neurosurg Focus*, 2015, 38(4): E13.
62. Oh Y, Lee ST, Ryu JS. High resolution manometry analysis of a patient with dysphagia after occiput–C3/4 posterior fusion operation[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(6): 1028–1032.
63. Meng Y, Wu T, Liu Z, et al. The impact of the difference in O–C2 angle in the development of dysphagia after occipitocervical fusion: a simulation study in normal volunteers combined with a case-control study[J]. *Spine J*, 2018, 18(8): 1388–1397.
64. Chen T, Yang X, Kong W, et al. Impact of the occiput and external acoustic meatus to axis angle on dysphagia in patients suffering from anterior atlantoaxial subluxation after occipitocervical fusion[J]. *Spine J*, 2019, 19(8): 1362–1368.
65. Ota M, Neo M, Aoyama T, et al. Impact of the O–C2 angle on the oropharyngeal space in normal patients [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(11): E720–726.
66. Miyata M, Neo M, Fujibayashi S, et al. O–C2 angle as a predictor of dyspnea and/or dysphagia after occipitocervical fusion[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(2): 184–188.
67. Hong J, Lim S. Dysphagia after occipitocervical fusion[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): e46.
68. Morizane K, Takemoto M, Neo M, et al. Occipital and external acoustic meatus to axis angle: a useful predictor of oropharyngeal space in rheumatoid arthritis patients with atlantoaxial subluxation[J]. *J Neurosurg Spine*, 2019. [Epub ahead of print].
69. Wang LN, Hu BW, Song YM, et al. Predictive abilities of O–C2a and O–EAA for the development of postoperative dysphagia in patients undergoing occipitocervical fusion [J]. *Spine J*, 2019. pii: S1529–9430(19)31109–X. [Epub ahead of print].
70. Elia CJ, Brazdzionis J, Toor H, et al. Impact of chronic DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery of the craniovertebral junction: a multi-center retrospective study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2020. [Epub ahead of print].
71. Gong X, Xu SQ, Tong H, et al. Correlation between systemic osteoporosis and local bone erosion with rheumatoid arthritis patients in Chinese population [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(8): 1443–1452.
72. Khanna R, Dlouhy BJ, Smith ZA, et al. The impact of steroids, methotrexate, and biologics on clinical and radiographic outcomes in patients with rheumatoid arthritis undergoing fusions at the craniovertebral junction[J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2015, 6(2): 60–64.

(收稿日期:2019-12-15 末次修回日期:2020-03-23)

(本文编辑 李伟霞)