

# 类风湿关节炎致寰枢关节脱位发病机制研究进展

戴阳 菅凤增 黄菊英

**【摘要】** 类风湿关节炎是慢性、消耗性、以关节症状为主的自身免疫性疾病,常侵犯关节,早期表现为滑膜炎侵犯关节软组织,使关节囊和韧带维持关节稳定的作用破坏;后期表现为炎症侵蚀骨组织、骨性融合,使关节出现不同程度的活动受限。寰枢关节由于其自身关节囊松弛、韧带数目多且走行复杂等解剖学特点,是类风湿关节炎较易侵犯的关节。类风湿关节炎进展可以导致寰枢关节不稳,甚至脱位。本文拟就类风湿关节炎致寰枢关节脱位的发病机制进行综述。

**【关键词】** 关节炎,类风湿; 寰枢关节; 脱位; 综述

## Research progress of the pathogenesis of atlantoaxial dislocation caused by rheumatoid arthritis

DAI Yang<sup>1</sup>, JIAN Feng-zeng<sup>2</sup>, HUANG Ju-ying<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grade 2015, Eight-Year Program, School of Basic Medical Science, <sup>2</sup>School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUANG Ju-ying (Email: huangjy1972@163.com)

**【Abstract】** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, consumptive, autoimmune disease characterized by arthrosis symptoms. It often invades the joints. The early manifestation of RA is invasion of joint soft tissue by synovitis, which can destroy the role of joint capsule and ligaments in stabilizing the joints. Later manifestation is the invasion of bone tissue, which result in the fusion of joints and occurrence of different degrees of ankylosis and deformity. Atlantoaxial joint (AAJ) is one of the most common invaded joints of RA due to anatomical characteristics of joint capsule relaxation, multiple ligaments and complex structure. The progressive development of RA may lead to atlantoaxial instability, or even to atlantoaxial dislocation (AAD). This article reviews the pathogenesis of RA involving AAD.

**【Key words】** Arthritis, rheumatoid; Atlanto-axial joint; Dislocations; Review

This study was supported by Beijing Education Commission Plan Project on Science and Technology (No. KM201510025010).

寰枢关节脱位(AAD)系指累及寰枢关节的外伤、炎症和退行性变导致的寰枢关节正常生理结构改变,临床主要表现为四肢麻木、无力,关节正常活动受限等,严重者可因呼吸肌麻痹致呼吸功能衰竭而危及生命。自发性寰枢关节脱位主要由先天性畸形、炎症、Down综合征和Marfan综合征等导致,而国外文献报道,类风湿关节炎(RA)累及寰枢关节是

自发性寰枢关节脱位的主要原因<sup>[1]</sup>,有9%~88%的类风湿关节炎患者在病程进展中出现累及颈椎的症状,约25%的患者在疾病初期出现颈椎病变,并随着病程进展,最终有60%~70%的患者出现颈椎受累<sup>[2]</sup>,最常见的表现是寰枢关节不稳、脱位,其中,寰枢关节前脱位占32.1%、垂直脱位占11.4%<sup>[3]</sup>,若不及时诊断与治疗,病残率和病死率极高。研究显示,无症状性寰枢关节脱位约占全部寰枢关节脱位的17%<sup>[4]</sup>,且半脱位患者颈髓病变新发病率和进展发病率均稳定在2%,表明传统药物对寰枢关节脱位的治疗作用不显著<sup>[5]</sup>。目前,关于类风湿关节炎的发病机制尚无定论,主要以滑膜炎、血管翳为病理改变侵犯关节囊内滑膜及关节面软骨和骨组织,累及寰枢关节时易造成寰枢关节脱位。本文总结

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.012

基金项目:北京市教育委员会科技计划项目(项目编号:KM201510025010)

作者单位:100069 北京,首都医科大学基础医学院长学制临床医学2015级(戴阳),生物医学工程学院(黄菊英);100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科(菅凤增)

通讯作者:黄菊英(Email:huangjy1972@163.com)

近年类风湿关节炎致寰枢关节脱位的研究进展,拟从寰枢关节解剖学、类风湿性关节炎侵犯寰枢关节病程和寰枢关节生物力学三方面探讨其发病机制。

### 一、寰枢关节解剖学特点

寰枢关节脱位的基础是寰枢关节失稳。寰枢关节包括3个滑膜关节、2个寰椎(C<sub>1</sub>)侧块和1个正中复合体<sup>[6]</sup>。寰椎缺乏椎体,代之以前弓,头部重量仅通过侧块向枢椎(C<sub>2</sub>)传递,故寰枢关节接触面积远小于下位颈椎,却承受较其他颈椎高50%的应力;同时,滑膜炎作为类风湿性关节炎基本病理改变,寰枢关节多滑膜关节的特点为其受累提供条件<sup>[7]</sup>。研究显示,旋转运动与滑膜皱数目呈正相关关系<sup>[8]</sup>,尤其在寰枢关节更加明显;同时,多处骨性突出结构如侧块、齿突等也为类风湿性关节炎的骨性侵蚀提供对象。

寰枢关节的稳点性主要依靠横韧带、翼状韧带、十字韧带等维持,关节囊大而松弛,活动范围大。寰枢关节仅依靠横韧带、翼状韧带等软组织结构承担脊柱50%的旋转运动,而缺乏骨性结构<sup>[9]</sup>,因此,韧带易劳损、松弛,在过度运动或受到类风湿性关节炎侵蚀断裂后,无法提供补偿性稳定作用。

Debernardi等<sup>[10]</sup>认为,横韧带在维持寰枢关节稳定中起决定作用。然而近年生物力学定量研究显示,翼状韧带才是生理状态下防止寰枢关节过度旋转的最主要韧带,且寰枢关节的双凸面结构使其旋转时存在垂直方向的位移,可以有效保护翼状韧带在强度范围内伸长而避免损伤,而横韧带仅在运动始发期或超生理负荷运动时方发挥重要作用<sup>[11]</sup>。

### 二、寰枢关节脱位分型

根据动力位X线或颅骨牵引下寰枢关节能否复位,将寰枢关节脱位分为可复性、不可复性或固定性脱位共3种类型,但这种分类方法不明确,尤其是不可复性脱位,类风湿性关节炎使韧带破坏、骨性融合而导致的寰枢关节脱位常属于这一类型,但其包含范围较广泛,各亚型概念不明确。Xu等<sup>[12]</sup>对各种类型进行明确定义后将寰枢关节脱位分为可复性、难复性和不可复性3种类型,类风湿性关节炎累及寰枢关节时,由于程度不同,导致的骨性融合程度亦不同,又进一步将不可复性脱位可分为两种亚型:(1)广泛融合型,双侧侧块完全融合或同时伴前方寰齿关节融合或后方寰枢关节椎弓融合。(2)点状融合型,仅单侧侧块融合,合并或不合并寰椎前结节与齿突融合,或仅单纯后方椎弓融合<sup>[13]</sup>。

### 三、类风湿性关节炎累及寰枢关节的发病机制

1. 滑膜炎 滑膜炎是类风湿性关节炎的始动环节,也是基本病理变化,其进展很大程度影响病程阶段。滑膜细胞分为A、B、C型,其中,A型细胞的形态与巨噬细胞相似,可以分泌白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子,促进寰枢关节炎炎症反应;B型细胞是构成正常滑膜的最主要成分,其形态和功能类似纤维母细胞;C型细胞是树突状细胞样滑膜细胞,在类风湿性关节炎病程中具有较强的抗原递呈作用,激活免疫细胞且自身分泌炎性因子和抗炎性因子。目前认为,B型滑膜细胞大量增殖是滑膜炎的主要原因<sup>[14]</sup>,类风湿性关节炎患者的滑膜层数由1~2层增生至3~7层。体外实验亦证实,连续增生的滑膜纤维母细胞具有自主攻击自身软骨的潜能<sup>[15]</sup>。滑膜增生与B型滑膜细胞凋亡受阻也有关系,正常情况下,细胞染色体末端端粒调控染色体完整性和细胞分裂周期,DNA每分裂一次,端粒缩短一点儿,待端粒消耗殆尽,细胞进入凋亡程序,而类风湿性关节炎患者滑膜细胞中检测出明显的端粒酶活性,可以及时补充端粒缺损,使B型滑膜细胞发生永生化改变<sup>[16]</sup>,凋亡受阻,从而导致病程不断进展。寰枢关节滑膜炎持续进展可以导致关节囊肿胀和软组织水肿,减弱韧带对关节的稳定作用,而滑膜细胞内的炎性因子则继续恶化病情,形成恶性循环,这是类风湿性关节炎侵蚀寰枢关节的早期表现。Sorimachi等<sup>[17]</sup>将滑膜炎侵袭寰枢关节分为3个阶段,首先,侵袭寰枢正中关节和侧方关节、破坏关节囊,使关节囊肿胀、渗出,松弛的关节囊开始出现不稳定的倾向,但侧方关节间隙无明显改变;然后,滑膜开始增生,韧带等软组织水肿并破坏,表现为侧方关节间隙缩小;最后,侵蚀透明软骨并向软骨下骨渗透,导致软骨骨化,出现骨组织破坏。正中矢状位颈椎CT显示,上述3个阶段寰齿间距(ADI)存在明显差异,第一阶段寰齿间距平均为4.50 mm、第二阶段7.30 mm、第三阶段11.40 mm,其中,在第二阶段,关键性韧带已不能继续维持稳定,在头部重量的作用下,寰椎开始有明显前移倾向;在第三阶段,由于此时已有大量增生的滑膜细胞作为基础,关节内开始产生血管翳,加剧病程进展,血管翳在齿突前部增生可以向前推挤寰椎并辅助滑膜炎进展、向后侵蚀齿突,导致寰齿间距进一步增大和齿突糜烂。

2. 血管翳 血管翳是类风湿性关节炎病程中的另

一项特征性产物<sup>[18]</sup>,以大量新生微血管和增生的滑膜细胞为基础。由于关节腔内滑膜细胞肉芽组织受胶原蛋白、蛋白水解酶等的刺激,结合病程早期增生的微血管、纤维素等构成类似肿瘤的血管翳。血管翳不仅阻断骨质通过滑膜获取营养,而且向关节腔内软骨面生长,产生粘连,并局部释放更多的炎性因子、蛋白水解酶等,侵蚀软骨下骨,导致骨性融合、关节功能障碍和畸形。血管翳侵犯寰枢关节具有区域倾向性,常发生于齿突与寰椎前弓之间,有侵蚀齿突前区域的趋势<sup>[19]</sup>。由于齿突附着横韧带、翼状韧带等维持稳定的关键性韧带,因此,炎症导致寰枢正中关节融合和旋转运动障碍的同时,也导致齿突糜烂、骨折,使韧带失去附着点而松弛<sup>[4]</sup>,这是类风湿关节炎侵袭寰枢关节的晚期表现。血管翳的产生需滑膜炎进展和滑膜细胞大量增生,在二者共同作用下,可能产生炎性结节和滑膜囊肿。Sheen 等<sup>[20]</sup>的研究显示,长期类风湿关节炎可以导致寰枢关节退行性变,当关节过度运动时,增生的滑膜可以进展为滑膜囊肿,向前压迫鼻咽腔而引起呼吸困难并推挤寰椎而导致脱位加重,向上压迫枕骨底而引发神经症状。正是由于上述占位性病变的进展,类风湿关节炎累及颈椎的晚期患者常出现脊髓有效空间明显狭小,从而导致脊髓病<sup>[21]</sup>。血管翳还可以通过侵袭下位颈椎而影响寰枢关节的稳定性,Crockard<sup>[22]</sup>对其发生机制提出假说:血管翳侵袭下位颈椎,导致关节僵直,下位颈椎运动障碍使寰枢关节代偿性承担更多的旋转运动,在维持关节稳定的关键性韧带被炎症侵蚀而松弛的情况下,过度运动可以导致严重的磨损,刺激滑膜炎和血管翳的进展,最终导致关节骨性融合、关节脱位和脊髓压迫症状。而血管翳导致关节僵直的机制可能是,在侵蚀导致骨质糜烂的后期,除炎症侵蚀骨质这一主要作用外,韧带持续损伤,机体以纤维组织修复韧带,增生的纤维组织和滑膜逐渐硬化,同时,伴随病程进展产生的侧块和齿突脱落的骨质碎片还可能卡在关节间隙,阻碍关节活动。Kudo 和 Iwano<sup>[23]</sup>也提出,在软组织增厚、关节脱位的情况下,可能刺激颈椎形成骨赘,最终形成下位颈椎特征性“楼梯”样后凸畸形。上述一系列病变导致的运动障碍均需寰枢关节进行代偿,因此显著增加寰枢关节脱位的风险。

3. 关节软骨病变 寰枢关节由 3 个独立的关节组成,每一关节为避免骨质直接摩擦,均以软骨面

进行缓冲。关节软骨可以分为软骨细胞和软骨基质,其中,软骨基质由 II 型胶原蛋白组成的纤维和基质组成,基质的关键成分是蛋白多糖和水,蛋白多糖可以维持纤维的正常代谢,纤维的主要作用是给关节软骨提供弹性和韧性。关节软骨承受外力时,主要依靠细胞间的纤维连接分散压力,而非通过细胞自身变形抵抗受力。炎症侵袭寰枢关节时,一方面直接损伤关节软骨,另一方面头部重量更多依靠侧块的支撑,因此,在压力作用下,软骨细胞、纤维发生破裂、坏死。机体可以对这种损伤进行反应性修复,但是由于软骨损伤不可逆,软骨细胞无法完全成功修复,纤维的修复也呈现胶原蛋白排列杂乱的现象<sup>[24]</sup>,使承受外力的能力明显减弱。同时,类风湿关节炎患者血浆氧自由基水平明显升高,李嘉庆等<sup>[25]</sup>发现,氧自由基可以导致软骨细胞的遗传信息改变而死亡,还可以抑制其分裂、增殖和细胞生长;高水平的氧自由基可以影响蛋白多糖的合成和降解,蛋白多糖由糖胺聚糖和核心蛋白质组成,在细胞间质中发挥支持、稳定作用,高水平氧自由基可以破坏蛋白多糖合成场所——粗面内质网和核糖体,分解核心蛋白质,从而导致蛋白多糖解聚,透明质酸作为蛋白多糖的一种,其分解可以导致滑液功能明显降低;此外,氧自由基还可以直接调节胶原蛋白的转录、翻译等环节,直接抑制胶原蛋白的合成。在非正常代谢的情况下,纤维对基质的支撑作用明显减弱。软骨变性坏死使软骨下骨直接承受更大的应力,承力较集中部位的关节软骨逐渐磨损殆尽、周围部位则代偿性增厚,导致关节间隙进一步缩小,形成骨赘、骨刺<sup>[26]</sup>。为清除骨质碎片而增生的滑膜细胞又从源头加剧这一过程的进展。廉克强<sup>[27]</sup>在研究骨性关节炎与寰枢关节不稳之间的关系时发现,关节炎可以影响寰枢关节的稳定性,而寰枢关节失稳亦进一步促进关节炎的进展。

4. 淋巴细胞 激活的 T 淋巴细胞在关节内粘附、活化、释放细胞因子,在类风湿关节炎的发病过程中起核心作用。外来抗原递呈给 T 淋巴细胞时,主要参与免疫应答的是 1 型辅助性 T 细胞(Th1),释放大量炎性因子,导致软骨破坏、骨质融合等;与之相反,同时激活的还有 2 型辅助性 T 细胞(Th2),释放大量炎性因子,但 Th2 细胞激活水平较低,Th1/Th2 细胞极度失衡,导致炎症长期进展<sup>[28]</sup>,这是类风湿关节炎从外周关节逐渐进展至中轴关节如寰枢



关节的基础。B淋巴细胞是重要的抗原呈递细胞(APC),可以摄取、暴露抗原,并将信息递呈给T淋巴细胞,从而激活产生免疫应答的细胞。而且,在类风湿关节炎这种持续发生免疫应答的疾病中,除对优势表位进行正常免疫应答,还可以针对隐蔽抗原表位产生免疫应答即“表位扩展”,从而越来越多的抗原表位在这一过程中被识别,B淋巴细胞递呈的抗原越多、自身受到免疫系统的攻击越严重,从而使病程进展<sup>[29]</sup>。此外,类风湿关节炎患者体内的CD5<sup>+</sup>B细胞可以在T淋巴细胞的辅助下产生IgG,突变率较高,产生的类风湿因子(RF)与IgG构成免疫复合物沉积于滑膜,并在清除过程中受阻,亦导致病程进展。

#### 四、类风湿关节炎累及寰枢关节的生物力学改变

1. 骨性结构 寰枢关节间缺少椎间盘,头部重量由枕髁通过寰枢关节侧块向下传递,由于侧块自身内低外高的解剖学特点,垂直应力转化为侧向分离力,导致前后弓与侧块连接处爆裂性骨折<sup>[30]</sup>。寰椎前弓前外侧和后弓椎动脉沟是生理性易骨折点,前者前后扁平、水平方向脆弱易骨折;后者上下扁平、垂直方向脆弱易骨折<sup>[31]</sup>。Neva等<sup>[32]</sup>对67例类风湿关节炎患者进行为期20年的随访研究,发现类风湿关节炎晚期患者由于自身炎症进展和糖皮质激素的作用,罹患骨质疏松症,增加寰枢关节脱位的风险,一方面使寰枢关节所能承受的最大负荷明显降低,另一方面前脱位导致的头部前移使侧向分离力增大,从而增加侧块附近骨折的风险。炎症除侵蚀骨质外,还可以在侧块表面造成“虫蚀”样破坏,导致双侧侧块高度和形状变化。尽管寰枢关节侧块冠状位有约20°的倾斜,但其矢状位近乎水平,当冠状位角度增大或减小在20°范围内变化时,对寰枢关节运动功能的影响较小,其倾斜程度与寰枢关节不稳无明显关系;而当矢状位出现较小角度的倾斜时,即严重影响寰枢关节运动功能。尹一恒<sup>[33]</sup>对寰枢关节侧方关节进行有限元模型建立和计算发现,当关节面矢状位角度增大时,前屈、后伸和旋转运动角度均减小;当倾斜角度为25°时,后伸和旋转运动均无法承受1.50 N·m的最大生理载荷。进行后伸运动时,寰椎不断向前滑移,使侧方关节接触面越来越小,在压力和摩擦力的作用下,侧块骨组织磨损;进行旋转运动时,寰椎向一侧倾斜,发生滑脱而无法运动;侧屈运动范围的增大,同样是由

于运动中出现单侧侧方关节的向前滑移,表明在关节面无法正常接触的情况下,关节稳定性也受到影。寰枢关节侧方关节的正常生理结构除存在冠状位倾斜角外,上下关节软骨还存在轻微的凸面结构,正是此凸面结构使寰枢关节在进行旋转运动时附着于齿突的翼状韧带可以产生垂直方向约3 mm的位移,也正是此垂直位移使翼状韧带的伸长量从理论的27.1%降至23.3%<sup>[34]</sup>,极大地保护翼状韧带。而Ryniewicz等<sup>[35]</sup>对寰枢关节侧块关节的研究显示,在长期受压的情况下,侧块关节的凸面结构破坏,推测双侧侧块关节破坏不仅影响寰枢关节的受力方式而更易导致骨折,而且使翼状韧带须增加伸长量以限制关节活动,极大地损伤翼状韧带,最终导致寰枢关节不稳、脱位。

2. 韧带 寰枢椎缺乏骨性结构维持其稳定,因此韧带数目较多且走行复杂,普遍认为,横韧带是维持关节稳定性和限制关节过度运动的最重要韧带,翼状韧带主要在旋转运动中发挥作用。(1)横韧带:横韧带连接双侧侧块,中间附着于齿突后部,绝大部分成分是胶原纤维,胶原纤维承受的应力是弹性纤维的5倍,但在慢负荷下弹性纤维可以拉伸200%,而胶原纤维仅拉伸6%~8%。此外,纤维在中央部位呈30°的斜行<sup>[36]</sup>,其周围则平行韧带长轴走行,正是由于这样的解剖学特点,横韧带质地坚硬,强度最大,但弹性不足,拉伸范围较小。横韧带损伤多是中部撕裂,即齿突附着点撕脱,多发生于寰椎前移3~5 mm时<sup>[37]</sup>,可能的原因主要有横韧带自身结构决定其刚度大而韧性不足;炎症累及横韧带时不仅使纤维结构破坏,韧带松弛,而且侵蚀齿突使附着点附近发生糜烂而断裂;横韧带虽胶原纤维占绝大部分,但在齿突附着点附近常存在条索状疏松结缔组织<sup>[38]</sup>,使附着点附近韧带拉伸能力减小,最先发生松弛、断裂。尹一恒<sup>[33]</sup>对横韧带损伤时的寰枢关节运动进行测量,均无法完成生理载荷下的后伸、侧屈和旋转运动,前屈运动较未损伤时范围增大,可能是由于限制关节屈伸的横韧带损伤后,其余韧带易牵拉,无法阻止寰椎前移,使前屈运动超过生理限度。(2)翼状韧带:翼状韧带对称性地连接于齿突背外侧和枕髁内侧之间,主要限制旋转运动,多数学者认为,一侧翼状韧带可以限制对侧旋转运动<sup>[39]</sup>,但Werne<sup>[40]</sup>发现,一侧旋转运动的限制与双侧翼状韧带有关,其可能机制是,当寰枢关节转向一侧时,首先同侧翼状韧带紧张,当旋转角

度增大,同侧翼状韧带开始包裹齿突且对侧韧带开始缩短、收紧,辅助限制旋转运动。钮心刚等<sup>[41]</sup>的研究显示,单侧和双侧翼状韧带损伤时,旋转运动范围均增大且幅度无明显差异,即一侧翼状韧带损伤,双侧旋转运动均受影响,证实 Werne 的观点。这一性质决定寰枢关节有较大的轴向旋转范围,达 48.19°,其中 76.19% 为中性区,即翼状韧带松弛,从而较好地保护韧带。与横韧带相似,翼状韧带主要由胶原纤维构成,且沿韧带长轴走行,拉伸性较小,经常性紧张可以导致其劳损、松弛,而这种松弛下的旋转运动也增加寰枢关节不稳的倾向。这一性质亦使当一侧翼状韧带受炎症累及而松弛不能发挥正常功能时,双侧旋转运动均无法受韧带的有效限制,当旋转运动角度达 63° 时,发生寰枢关节完全脱位,达 64° 时,发生颈髓压迫。钮心刚等<sup>[41]</sup>和 Panjabi 等<sup>[42]</sup>的研究均显示,双侧翼状韧带均断裂时,关节的最大旋转角度达 65.12°,表明翼状韧带损伤也是寰枢关节脱位的重要因素。

### 五、结论

类风湿关节炎由于具有消耗性、反复性特点,在累及寰枢关节后,患者常需忍受长时间的痛苦,由于寰枢关节的特殊生理学特性,活动性大、稳定性差,在骨组织和韧带破坏的情况下更易发生脱位。因此,对于类风湿关节炎病程 > 2 年的患者,即使无疼痛症状,也应进行颈椎侧位 X 线检查,尽早发现、及时治疗<sup>[43]</sup>。类风湿关节炎致寰枢关节脱位的患者应采取个体化治疗,在提高手术安全性的同时控制类风湿关节炎的进展,延缓炎症对寰枢关节的侵蚀<sup>[44]</sup>。类风湿关节炎致寰枢关节脱位的发病机制尚待进一步深入研究,对侵蚀程度明确分期、对各期运动障碍准确评价均有助于个体化治疗方案的制定。

### 参 考 文 献

- [1] Duan GM, Zhou DB. Research status of etiology and pathogenesis of spontaneous atlantoaxial dislocation [J]. Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2007, 12:282-284. [段光明, 周定标. 自发性寰枢椎脱位病因和发生机制的研究现状[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12:282-284.]
- [2] Zhang L, Liu XY. Cervical vertebral involvement of rheumatoid arthritis is non-negligible [J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi, 2015, 19:217-218. [张璐, 刘湘源. 不可忽视类风湿关节炎的颈椎受累[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19:217-218.]
- [3] Fan GT, Tan JM. Advancement of diagnosis and treatment of cervical vertebral involvement of rheumatoid arthritis [J]. Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi, 2016, 31:332-334. [范国涛, 谭俊铭. 类风湿关节炎累及颈椎的诊治进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31:332-334.]
- [4] Nazarinia M, Jalli R, Kamali SE, Farhangiz S, Ataollahi M. Asymptomatic atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis [J]. Acta Med Iran, 2014, 52:462-466.
- [5] Yu JY, Lin X, Chen Y, Wei ZG, Yu LH. One death case of rheumatoid arthritis complicated with atlantoaxial dislocation and its literature review [J]. Feng Shi Bing Yu Guan Jie Yan, 2016, 5:60-62. [俞建钰, 林星, 陈勇, 魏忠光, 俞立华. 类风湿关节炎并寰枢关节脱位死亡 1 例并文献复习[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5:60-62.]
- [6] Wang ZY, Yin QS, Wang JH, Li YF. Atlantoaxial dislocation and TARP surgical applied anatomy [J]. Zhongguo Gu Ke Lin Chuang Yu Ji Chu Yan Jiu Za Zhi, 2015, 7:53-58. [王智运, 尹庆水, 王建华, 李跃飞. 寰枢椎脱位及 TARP 手术应用解剖学[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2015, 7:53-58.]
- [7] Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: clinical considerations [J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2011, 69:136-148.
- [8] Webb A, Darekar A, Rassoulia H. The influence of age, anthropometrics and range of motion on the morphometry of the synovial folds of the lateral atlanto-axial joints: a pilot study [J]. Eur Spine J, 2011, 20:542-549.
- [9] Fielding JW, Cochran Gv, Lawsing JF, Hohl M. Tears of the transverse ligament of the atlas: a clinical and biomechanical study [J]. J Bone Joint Surg Am, 1974, 56:1683-1691.
- [10] Debernardi A, Villa F, Talamonti G, Piparo M, Collice M. The craniovertebral junction area and the role of the ligaments and membranes [J]. Neurosurgery, 2011, 68:291-301.
- [11] Han YC, Pan J, Wang SJ, Yang MJ, Ma B, Li LJ. A biomechanical study on the effect of the craniovertebral junction area ligaments on atlantoaxial stability [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2013, 33:628-634. [韩应超, 潘杰, 王善金, 杨明杰, 麻斌, 李立钧. 上颈椎韧带对寰枢椎稳定性影响的生物力学研究[J]. 中华骨科杂志, 2013, 33:628-634.]
- [12] Xu J, Yin Q, Xia H, Wu Z, Ma X. New clinical classification system for atlantoaxial dislocation [J]. Orthopedics, 2013, 36:95-100.
- [13] Ma XY, Yang JC, Qiu F, Yin QS, Xia H, Wu ZH. Clinical classification and selection of surgical method for non-repetitive atlantoaxial dislocation [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2015, 35:474-480. [马向阳, 杨进成, 邱峰, 尹庆水, 夏虹, 吴增晖. 不可复性寰枢关节脱位的临床分型及术式选择[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35:474-480.]
- [14] Hou YN, Guo LH. The role of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis [J]. Xi Bao Sheng Wu Xue Za Zhi, 2009, 31:157-162. [侯亚楠, 郭礼和. 滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎中的作用[J]. 细胞生物学杂志, 2009, 31:157-162.]
- [15] Sun CL, Wang X. Research status of the pathogenesis of rheumatoid arthritis synovitis [J]. Yi Xue Yan Jiu Za Zhi, 2007, 36:95-96. [孙崇玲, 王兴. 类风湿关节炎滑膜炎发病机制研究现状[J]. 医学研究杂志, 2007, 36:95-96.]
- [16] Tsumuki H, Hasunuma T, Kobata T, Kato T, Uchida A, Nishioka K. Basic FGF-induced activation of telomerase in rheumatoid synoviocytes [J]. Rheumatol Int, 2000, 19:123-128.
- [17] Sorimachi Y, Iizuka H, Ara T, Nishinome M, Lizuka Y, Nakajima T. Atlanto-axial joint of atlanto-axial subluxation patients due to rheumatoid arthritis before and after surgery, morphological evaluation using CT reconstruction [J]. Eur Spine J, 2011, 20:798-803.
- [18] Shen C, Ni M, Wei W, Zhang N, Mu Y, Zheng F. Rheumatoid arthritis and neovascularization [C]//Chinese Medical Association. Proceedings of the 7th National Laboratory

- Medicine Academic Conference of Chinese Medical Association, Nanjing, 2012. Beijing: Chinese Medical Association, 2012: 363.[沈忱, 倪敏, 魏蔚, 张娜, 穆云, 郑芳. 类风湿关节炎与新生血管形成[C]//中华医学会. 中华医学会第七次全国中青年检验医学学术会议汇编, 南京, 2012. 北京: 中华医学会, 2012: 363.]
- [19] Landi A, Marotta N, Morselli C, Marongiu A, Delfini R. Pannus regression after posterior decompression and occipito-cervical fixation in occipito-atlanto-axial instability due to rheumatoid arthritis: case report and literature review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115:111-116.
- [20] Sheen JJ, Dong KS, Rhim SC, Choi SH. Hemorrhagic synovial cyst associated with rheumatoid atlantoaxial subluxation [J]. Korean J Spine, 2013, 10:85-87.
- [21] Wang YM, Tian ZM. Diagnosis and surgical treatment of rheumatoid atlantoaxial arthritis[J]. Hai Jun Zong Yi Yuan Xue Bao, 2007, 20:98-101.[王亚明, 田增民. 类风湿寰枢关节炎的诊断和外科治疗[J]. 海军总医院学报, 2007, 20:98-101.]
- [22] Crockard HA. Surgical management of cervical rheumatoid[J]. Spine, 1995, 20:2584-2590.
- [23] Kudo H, Iwano K. Surgical treatment of subaxial cervical myelopathy in rheumatoid arthritis [J]. J Bone Joint Surg Br, 1991, 73:474-480.
- [24] Franz T, Hasler EM, Hagg R, Weiler C, Jakob RP, Mainil Varlet P. In situ compressive stiffness, biochemical composition, and structural integrity of articular cartilage of the human knee joint[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2001, 9:582-592.
- [25] Li JQ, Deng CC, Chi ZQ, Ju ZB. Effect of free radical on cartilage metabolism of rheumatoid arthritis [J]. Shandong Yi Yao, 2006, 46:86-87.[李嘉庆, 邓长财, 池中求, 鞠中斌. 自由基对类风湿关节炎软骨代谢的影响[J]. 山东医药, 2006, 46: 86-87.]
- [26] Mao YH, Yu WJ, Xu AD, Gao XF. Atlanto-axial osteoarthritis: imaging findings and clinical significance [J]. Shi Yong Fang She Xue Za Zhi, 2004, 20:341-343.[毛云华, 郁万江, 徐爱德, 高晓凤. 寰枢关节退变性骨关节病的影像学表现及与临床的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2004, 20:341-343.]
- [27] Lian KQ. Clinical correlation study about atlantoaxial osteoarthritis and atlantoaxial joint instability [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2012.[廉克强. 寰枢关节骨性关节炎与寰枢关节不稳相关性临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.]
- [28] Miu Y, Hu CY, Qian L, Zhang DQ. Research progress of immunology of rheumatoid arthritis [J]. Shanghai Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2011, 31:1035-1040.[缪怡, 胡朝英, 钱柳, 张冬青. 类风湿性关节炎免疫学研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31:1035-1040.]
- [29] Du F, Zhang DQ, Li NL. The significance of epitope extension in rheumatoid arthritis [J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2005, 21:91-94.[杜芳, 张冬青, 李宁丽. 类风湿关节炎中表位扩展的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21:91-94.]
- [30] Cao ZL, Zhong SZ, Zhu QA. Atlantoaxial vertebral biomechanics [J]. Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi, 2000, 10:365-367.[曹正霖, 钟世镇, 朱青安. 寰枢椎的生物力学[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2000, 10:365-367.]
- [31] Panjabi MM, Oda T, Oxland TR, Katz L, Nolte LP. Experimental study of atlas injuries. I: biomechanical analysis of their mechanisms and fracture patterns [J]. Spine, 1991, 16: 460-465.
- [32] Neva MH, Kotaniemi A, Kaarela K, Lehtinen JT, Belt EA, Kauppi M. Atlantoaxial disorders in rheumatoid arthritis associate with the destruction of peripheral and shoulder joints, and decreased bone mineral density [J]. Clin Exper Rheumatol, 2003, 21:179-184.
- [33] Yin YH. The structural variation of the lateral atlantoaxial articulation in craniocervical junction malformation and the related biomechanical research [D]. Beijing: Medical School of Chinese PLA, 2012: 45-53.[尹一恒. 颅颈交界区畸形中寰枢外侧关节的结构变异与生物力学研究[D]. 北京: 军医进修学院, 2012: 45-53.]
- [34] Boszczyk BM, Littlewood AP, Putz R. A geometrical model of vertical translation and alar ligament tension in atlanto-axial rotation [J]. Eur Spine J, 2012, 21:1575-1579.
- [35] Ryniewicz AM, Skrzat J, Ryniewicz A, Ryniewicz W, Walocha J. Geometry of the articular facets of the lateral atlanto-axial joints in the case of occipitalization [J]. Folia Morphol, 2010, 69:147-153.
- [36] Dai LY. Transverse ligament injury of atlas [J]. Jing Yao Tong Za Zhi, 2001, 22:72-74.[戴力扬. 寰椎横韧带损伤[J]. 颈腰痛杂志, 2001, 22:72-74.]
- [37] Mesfar W, Moglo K. Effect of the transverse ligament rupture on the biomechanics of the cervical spine under a compressive loading [J]. Clin Biomech, 2013, 28:846-852.
- [38] Chang YB, Xia H, Zhong SZ, Zhao WD, Yin D, Zhang MC. Atlantoaxial and biomechanical characteristics of transverse ligament of atlas [J]. Zhongguo Lin Chuang Kang Fu, 2003, 7: 2386-2387.[昌耘冰, 夏虹, 钟世镇, 赵卫东, 尹东, 张美超. 寰椎横韧带的形态特点及其生物力学特性[J]. 中国临床康复, 2003, 7:2386-2387.]
- [39] Dvorak J, Panjabi MM. Functional anatomy of the alar ligaments [J]. Spine, 1987, 12:183-189.
- [40] Werne S. Studies in spontaneous atlas distraction [J]. Acta Scand, 1959, 23:1-150.
- [41] Niu XG, Jia LS, Ding ZL, Yang GB. Biomechanical experimental study on the effect of alar ligament rupture on the stability of occipitocervical region [J]. Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi, 1998, 8:138-141.[钮心刚, 贾连顺, 丁祖来, 杨国标. 翼状韧带断裂对枕颈部稳定性影响的生物力学实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 1998, 8:138-141.]
- [42] Panjabi M, Dvorak J, Crisco JJ 3rd, Oda T, Wang P, Grob D. Effects of alar ligament transection on upper cervical spine rotation [J]. J Orthop Res, 1991, 9:584-593.
- [43] Sun L, Zhang BY, Liu R, Zhao JX, Deng XL, Liu XY. Clinical and radiographic analysis of patients with cervical subluxations in rheumatoid arthritis [J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi, 2015, 19:745-749.[孙琳, 张碧莹, 刘蕊, 赵金霞, 邓晓莉, 刘湘源. 类风湿关节炎引起颈椎半脱位的临床和影像学特点分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19:745-749.]
- [44] Liu SC, Wang L, Song YM, Liu LM, Zhou CG, Zhou ZJ. Treatment of secondary atlantoaxial subluxation of rheumatoid arthritis by posterior fixation fusion surgery [J]. Zhonghua Gu Yu Guan Jie Wai Ke Za Zhi, 2015, 8:202-208.[刘世长, 汪雷, 宋跃明, 刘立岷, 周春光, 周忠杰. 后路固定融合手术治疗类风湿关节炎继发寰枢关节半脱位[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8:202-208.]

(收稿日期:2018-04-08)

## 本期广告目次

恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) ..... 封二  
 申捷(齐鲁制药有限公司) ..... 封四