

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211056

· 论 著 ·

## 基于 Hitaless 数据采集分析平台初步探索强直性脊柱炎的临床特征

卞建叶<sup>1△</sup>, 刘欣<sup>1△</sup>, 朱长浩<sup>1</sup>, 万伟<sup>2</sup>, 姜磊<sup>1</sup>, 徐沪济<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院风湿免疫科, 上海 200003

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院风湿免疫科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 利用 Hitaless 数据采集分析平台初步探索强直性脊柱炎(AS)的临床特征。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2018 年 6 月于海军军医大学(第二军医大学)第一、第二附属医院风湿免疫科住院部治疗的 2 692 例 AS 患者的 14 220 例次病历资料, 通过 Hitaless 平台收集患者的人口学资料、人类白细胞抗原-B27(HLA-B27)检查结果、临床表现(首发症状、中轴及外周关节受累情况)、特殊表现、用药情况等。**结果** AS 患者中男 2 094 例, 女 598 例, 男女比例为 3.5 : 1。男性患者的首发年龄小于女性 [ $(28.27 \pm 12.94)$  岁 vs  $(33.46 \pm 14.01)$  岁,  $P < 0.01$ ],  $>45$  岁的患者确诊用时短于  $<20$  岁、21~45 岁年龄段的患者 [ $0.63(0.00, 5.37)$  年 vs  $0.92(0.20, 6.91)$  年、 $1.87(0.10, 7.13)$  年,  $P$  均  $< 0.01$ ]。男性和女性 AS 患者的 HLA-B27 阳性率相近, 分别为 70.30% (715/1 017) 和 70.16% (221/315)。HLA-B27 阴性 AS 患者的首发年龄、确诊用时与 HLA-B27 阳性患者相比差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。61.29% (1 650/2 692) 的 AS 患者首发症状为中轴关节症状, 首发症状为外周关节症状的 AS 患者较年轻。男性 AS 患者髋关节受累的发生率高于女性 [8.17% (171/2 094) vs 4.68% (28/598),  $P < 0.01$ ]。高血压是 AS 患者最常见的合并症 (19.66%, 209/1 063)。女性 AS 患者骨质疏松在合并症中的占比高于男性 [13.26% (35/264) vs 7.76% (62/799),  $P < 0.01$ ]。2 692 例 AS 患者中 2 602 例 (96.66%) 通过药物控制病情, 其中 2 062 例 (79.25%) 使用过非甾体抗炎药。**结论** AS 的高发人群是青年男性, 高血压是 AS 患者最常见的合并症, 女性 AS 患者较男性更易罹患骨质疏松。非甾体抗炎药作为 AS 的一线治疗药物仍被广泛使用。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; Hitaless 平台; 临床表现; 大数据**[中图分类号]** R 593.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)04-0386-05

### Preliminary exploration of clinical characteristics of ankylosing spondylitis based on Hitaless platform

BIAN Jian-ye<sup>1△</sup>, LIU Xin<sup>1△</sup>, ZHU Chang-hao<sup>1</sup>, WAN Wei<sup>2</sup>, JIANG Lei<sup>1</sup>, XU Hu-ji<sup>1\*</sup>

1. Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To preliminarily explore the clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis (AS) using Hitaless platform (a clinical data analysis platform). **Methods** The clinical data (14 220 medical records) of 2 692 AS patients, who were admitted in The First or Second Affiliated Hospitals of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2005 to Jun. 2018, were retrospectively analyzed. The demographic data, human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) examination results, clinical characteristics (first symptom, axial joint and peripheral joint involvement), special manifestations and medication were collected through Hitaless platform. **Results** The AS patients included 2 094 males and 598 females. The male to female ratio was 3.5 : 1. The onset age of male patients was significantly younger than that of female patients [ $(28.27 \pm 12.94)$  years vs  $(33.46 \pm 14.01)$  years,  $P < 0.01$ ], and the average diagnosis time of patients over 45 years old was significantly shorter than those of patients of  $<21$  years and 21-45 years [ $0.63 [0.00, 5.37]$  years vs  $0.92 [0.20, 6.91]$  years and  $1.87 [0.10, 7.13]$  years, both  $P < 0.01$ ]. The positive rates of HLA-B27 in female and male AS patients were similar, which were 70.30% (715/1 017) and 70.16% (221/315), respectively. There were no significant differences in the onset age or diagnosis time between HLA-B27 negative and positive patients (both  $P > 0.05$ ). The first

**[收稿日期]** 2021-10-21 **[接受日期]** 2022-01-06**[基金项目]** 上海市临床重点专科项目 (shslczdk02602), 国家自然科学基金 (81801620). Supported by Shanghai Municipal Key Clinical Specialty Project (shslczdk02602) and National Natural Science Foundation of China (81801620).**[作者简介]** 卞建叶, 硕士, 住院医师. E-mail: 1254579695@qq.com; 刘欣, 博士, 主治医师. E-mail: lxsmmu@163.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871920, E-mail: xuhuji@smmu.edu.cn

symptom was axial joint symptom in 61.29% (1 650/2 692) of AS patients, and the patients with peripheral joint symptom were younger. The incidence of hip involvement in male AS patients was higher than that in female patients (8.17% [171/2 094] vs 4.68% [28/598],  $P < 0.01$ ). Hypertension was the most common complication in AS patients (19.66%, 209/1 063). The proportion of osteoporosis in female AS patients was higher than that in male patients (13.26% [35/264] vs 7.76% [62/799],  $P < 0.01$ ). Of the 2 692 AS patients, 2 602 (96.66%) were controlled by drugs, and 2 062 patients (79.25%) used non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Conclusion** The incidence of AS is high in young men, hypertension is the most common complication, and female AS patients are more likely to suffer from osteoporosis than male AS patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are still widely used as the first-line treatment drugs of AS.

[ **Key words** ] ankylosing spondylitis; Hitaless platform; clinical characteristics; big data

[ Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 386-390 ]

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种常见的自身免疫性疾病, 以骶髂关节和中轴脊柱炎症为主要病理改变, 最终导致关节活动障碍和功能丧失<sup>[1-2]</sup>。中国大约有 2.4% 的人受 AS 困扰<sup>[3]</sup>, 长期未予规范治疗的患者中有 50% 会发生关节功能障碍甚至残疾<sup>[4]</sup>, 严重影响了患者正常的工作和生活。由于 AS 的发病机制尚不明确<sup>[5]</sup>, 疾病的发生与诊断存在长时间的延误, 同时传统的大规模 AS 流行病学调研需要耗费巨大的经费、人员、时间和精力, 因此本研究尝试利用一个新的基于病历记录及临床医嘱文本记录进行自然语言结构化处理和流行病学分析的数据研究平台 Hitaless, 对上海 2 家三甲医院 AS 患者临床记录中的疾病特点进行流行病学调查, 并对所获数据进行精确的分层分析, 尝试实现对 AS 临床特征的初步探索。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2005 年 1 月至 2018 年 6 月于海军军医大学 (第二军医大学) 第一、第二附属医院风湿免疫科住院部治疗的 2 692 例 AS 患

者的 14 220 例次病历资料。AS 诊断均符合 1984 年修订的纽约标准<sup>[4]</sup>。排除标准: (1) 非 AS 的脊柱关节病; (2) 患有全身性疾病, 如恶性肿瘤、各种急慢性感染性疾病, 或出现关节痛、发热、贫血等症状的特定器官疾病 (包括肾脏疾病等)。

1.2 数据收集方式 临床数据采集分析平台 Hitaless 是运用光学字符识别、自然语言处理、人工智能、机器学习等技术通过既往病历及医嘱系统对医学临床数据进行收集和分析的一个新型数据分析平台。该平台可以将纸质、电子及图片等形式的病历通过扫描、识别、校对等过程输入至系统, 建立完整的数据库, 再通过制定规则和进行人工抽样检查及质量评估, 确保数据准确性。

1.3 数据内容 患者数据来源于住院病历系统及医嘱用药系统。收集资料包括患者年龄、性别、首发症状分类 (表 1)、首发年龄、确诊年龄、关节受累情况、人类白细胞抗原-B27 (human leukocyte antigen-B27, HLA-B27) 检查结果、合并疾病、用药情况 (包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、生物制剂等) 及关节外表现等。

表 1 AS 首发症状分类

Tab 1 Classification of the first symptoms of ankylosing spondylitis (AS)

Classification	Characteristic of the first symptoms
Axial joint	Lower back, buttocks, neck, sacroiliac, spine and chest
Peripheral joint	Hip, heel, knee, shoulder, toe, ankle, hand, wrist, sternocostal joint, elbow, finger, symphysis pubis, pelvis, sternoclavicular joint and ischial tubercle
General manifestation	Fever, morning stiffness, fatigue and anemia
Extra-articular manifestation	Rashes, fractures, urinary tract infections, inflammatory bowel disease, eye lesions, genital ulcers, lower limb numbness/paresthesia, heart lesions, pneumonia and osteoporosis

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析计量资料是否符合正态分布, 呈正态分布的计量资料

以  $\bar{x} \pm s$  或  $\bar{x}$  (范围) 表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

**2.1 性别及发病年龄** 2 692例AS患者来自第一附属医院987例(5 305例次病历资料)、第二附属医院1 705例(8 915例次病历资料),男2 094例、女598例,男女比例为3.5 : 1;首发年龄为29.4(15~42)岁,确诊年龄为33.8(18~48)岁。男性AS患者的首发年龄为(28.27±12.94)岁,低于女性患者[(33.46±14.01)岁,  $P < 0.01$ ]。男性和女性AS患者的确诊用时分别为0.95(0.00, 7.20)、1.10(0.00, 6.50)年,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。<21岁的患者共458例,其中男400例(87.34%)、女58例(12.66%),确诊用时0.92(0.20, 6.91)年。21~45岁患者共1 674例,其中男1 319例(78.79%)、女355例(21.21%),确诊用时1.87(0.10, 7.13)年。>45岁的患者共560例,其中男375例(66.96%)、女185例(33.04%),确诊用时0.63(0.00, 5.37)年。>45岁的患者确诊用时短于<21岁、21~45岁年龄段的患者( $P$ 均<0.01)。

**2.2 HLA-B27表达** 共1 332例患者行HLA-B27检测,其中HLA-B27阴性者396例,HLA-B27阳性者936例。男性和女性AS患者HLA-B27阳性率相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HLA-B27阳性AS患者的首发年龄为(28.92±12.98)岁,确诊用时0.80(0.00, 5.20)年;HLA-B27阴性AS患者的首发年龄为(27.41±11.28)岁,确诊用时1.50(0.20, 9.80)年。HLA-B27阴性患者的首发年龄早于HLA-B27阳性患者,确诊用时长于HLA-B27阳性患者,但差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

**2.3 首发症状** 2 692例AS患者中,首发症状表现为中轴关节症状1 650例(61.29%)、全身表现506例(18.80%)、关节外表现381例(14.15%)、外周关节症状155例(5.76%)。2 094例男性患者中有上述4种首发症状的患者数分别为1 277例(60.98%)、377例(18.00%)、312例(14.90%)、128例(6.11%),598例女性患者中有上述4种首发症状的患者数分别为373例(62.37%)、129例(21.57%)、69例(11.54%)、27例(4.52%)。中轴关节症状中下腰痛、臀部受累、骶髂关节受累分别占78.79%(1 300/1 650)、14.12%(233/1 650)、2.00%(33/1 650);全身表现中发热占66.60%(337/506),晨僵占24.51%(124/506);关节外表现中皮疹占54.33%(207/381),骨折或骨质疏松占16.01%(61/381);外周关节症状中髌关节受累占54.19%(84/155)、足跟受累占20.00%(31/155)、膝关节受累占9.68%(15/155)。

首发症状表现为中轴关节症状的患者首发年龄为(29.09±12.06)岁,确诊用时1.67(0.00, 7.68)年;全身表现的患者首发年龄为(28.68±12.82)岁,确诊用时0.87(0.00, 6.57)年;关节外表现的患者首发年龄为(28.83±13.04)岁,确诊用时1.81(0, 7.22)年;外周关节症状的患者首发年龄为(26.67±12.12)岁,确诊用时1.72(0.00, 7.23)年。

**2.4 合并疾病** 有1 063例AS患者存在合并症,其中合并高血压、虹膜炎及糖尿病的患者比例最高,分别为19.66%(209例)、10.54%(112例)、10.16%(108例),见表2。高血压在男性AS患者(19.77%, 158/799)和女性AS患者(19.32%, 51/264)中均是最常见的合并症。

表2 AS患者的合并症

Tab 2 Complications of ankylosing spondylitis (AS) patients

$N=1\ 063, n(\%)$

Classification	Data	Classification	Data
Hypertension	209 (19.66)	Conjunctivitis	19 (1.79)
Iritis	112 (10.54)	Arrhythmology	16 (1.51)
Diabetes mellitus	108 (10.16)	Heart block	9 (0.85)
Tuberculosis	106 (9.97)	Immunoglobulin A nephropathy	7 (0.66)
Hepatitis B	100 (9.41)	Prostatitis	6 (0.56)
Osteoporosis	97 (9.13)	Hepatitis C	4 (0.38)
Osteoarthritis	73 (6.87)	Otitis media	4 (0.38)
Pneumonia	51 (4.80)	Aortic insufficiency	3 (0.28)
Upper respiratory tract infection	50 (4.70)	Pleurisy	3 (0.28)
Urinary tract infection	31 (2.92)	Fungal infection	1 (0.09)
Uveitis	30 (2.82)	Intervertebral disc inflammation	1 (0.09)
Coronary heart disease	23 (2.16)		

2.5 髋关节受累 AS患者中有199例髋关节受累,其中男171例,占男性患者的8.17%(171/2 094);女28例,占女性患者的4.68%(28/598)。男性和女性患者髋关节受累的发生率差异有统计学意义( $\chi^2=8.25, P<0.01$ ),提示髋关节受累与性别有关,男性高发。髋关节受累患者的发病年龄为(23.33±8.89)岁,髋关节未受累患者的发病年龄为(29.91±13.48)岁,两者差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

2.6 骨质疏松 有97例AS患者发生骨质疏松,其中男62例,占男性有合并症患者的7.76%(62/799);女35例,占女性有合并症患者的13.26%(35/264)。男性和女性患者的骨质疏松在有合并症中的占比差异有统计学意义( $\chi^2=10.95, P<0.01$ ),提示骨质疏松与性别有关,女性高发。对不同性别各年龄段AS患者的骨质疏松发生情况进行分析可见,>45岁女性群体是骨质疏松高发人群(表3)。

表3 不同性别、年龄AS患者的骨质疏松发生情况

Tab 3 Osteoporosis in ankylosing spondylitis (AS) patients with different genders and ages

Age/year	N=1 063, n (%)	
	Male	Female
<21	7 (0.66)	1 (0.09)
21-45	35 (3.29)	6 (0.56)
>45	20 (1.88)	28 (2.63)

2.7 用药情况 2 692例AS患者中2 602例(96.66%)通过药物控制病情,其中2 062例(79.25%)使用过非甾体抗炎药,1 929例(74.14%)使用过改善病情抗风湿药物(disease modifying antirheumatic drug, DMARD),1 412例(54.27%)使用过生物制剂TNF抑制剂,720例(27.67%)使用过糖皮质激素。

### 3 讨论

Hitaless平台是一个利用计算机建模,实现病历资料结构化及临床数据自动提取的新数据采集分析平台。为达到99%的准确性,通过随机抽样将计算机所提取的内容与金标准进行比对,之后根据所需提取内容制定规则,大大缩短了手工统计时间。当临床数据只有几十例或上百例时,Hitaless提取所需时间和手工统计时间相仿,但在大规模收集临床

数据,尤其进行多中心研究时其优势更加明显,这为未来的临床研究提供了更加便捷的数据收集方法。

Maksymowych等<sup>[6]</sup>研究发现性别在AS的发病过程中起到重要作用,AS好发于男性。本研究结果显示,AS患者的男女比例约为3.5:1,与Braun等<sup>[7]</sup>和Dean等<sup>[8]</sup>关于AS性别比例分布研究结果(3:1)较一致。本研究结果还显示男性患者的首发年龄小于女性患者,因此在临床工作中,对于腰背痛的青年男性患者应提高警惕以避免AS漏诊。

中轴关节受累症状即腰背痛和臀部疼痛是AS患者最常见的首发症状,这与临床实际相符。既往研究证明髋关节受累的AS患者病情比仅累及中轴关节的AS患者更严重,生活质量更差<sup>[9]</sup>,因此对于年轻AS患者应更加重视外周关节的检查和随访。

本研究中,AS患者的合并症中以高血压和虹膜炎的比例最高,且不论性别高血压都是AS患者最常见的合并症。既往研究表明非甾体抗炎药的使用会增加AS患者高血压的发生率<sup>[10]</sup>,但是高血压的发生是否与AS的发生、发展相关还不清楚,需要进一步的研究。Robinson等<sup>[11]</sup>研究发现虹膜炎和AS之间存在一些共同的易感基因,两者之间的易感基因虽然有重叠,但也存在不同,因此仍需进一步探究AS合并虹膜炎的发病机制。

孔维萍等<sup>[12]</sup>分析了1 051例中国AS患者的临床资料,发现AS患者骨质疏松的发生率达34%,骨量减少发生率为33.78%,说明AS患者更容易发生骨质疏松,同时女性AS患者尤其是绝经后的AS患者更易合并骨质疏松<sup>[13]</sup>。本研究结果与之一致,也说明女性AS患者骨质疏松高发,尤其>45岁的女性群体是高危人群。当然不能排除AS患者骨质疏松的发生是由于药物治疗引起,因此需要进一步分层研究,即在同样治疗情况下,分析不同年龄段AS患者合并骨质疏松的情况,进一步探索性别对AS患者合并骨质疏松的影响。

在治疗方面,2010年国际脊柱关节炎评估协会(Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS)/欧洲抗风湿病联盟(European Union League Against Rheumatism, EULAR)<sup>[14]</sup>推荐非甾体抗炎药作为AS缓解疼痛和晨僵的一线用药,本研究中,79.25%(2 062/2 602)的AS患者

使用过非甾体抗炎药,说明临床上非甾体抗炎药的应用广泛。在TNF抑制剂出现以前,包括甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶在内的DMARD是不能耐受非甾体抗炎药物或非甾体抗炎药物治疗效果不佳患者常用的二线药物,但是随着生物制剂的广泛应用和价格下降,未来DMARD的应用会逐渐减少。

综上所述,AS的高发人群是青年男性,高血压是AS患者最常见的合并症,女性AS患者较男性更易罹患骨质疏松。非甾体抗炎药物作为AS的一线治疗药物仍被广泛使用,包括甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶在内的DMARD在AS患者中应用也较多,这可能与生物制剂价格昂贵密不可分。本研究仍存在缺陷,如临床数据较为单一、未涉及更为客观的临床检验数据等,未来将使用Hitalles平台收集患者血、尿、影像学等检查资料,实现对AS真实世界的探索。

#### [参考文献]

- [1] SIMONE D, AL MOSSAWI M H, BOWNESS P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(Suppl 6): vi4-vi9.
- [2] LEE J H, CHOI M, RIM T H T, LEE S C, LEE C S. Clinical characteristics and prognostic factors in ankylosing spondylitis associated uveitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27: 64-69.
- [3] ZHAO J L, HUANG C Y, HUANG H T, PAN J K, ZENG L F, LUO M H, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40: 859-872.
- [4] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG H A, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 361-368.
- [5] SMITH J A. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis[J/OL]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15: 489. DOI: 10.1007/s11882-014-0489-6.
- [6] MAKSYMOWYCH W P, GOOCH K L, WONG R L, KUPPER H, VAN DER HEIJD D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37: 385-392.
- [7] BRAUN J, BOLLOU M, REMLINGER G, EGGENS U, RUDWALEIT M, DISTLER A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 58-67.
- [8] DEAN L E, JONES G T, MACDONALD A G, DOWNHAM C, STURROCK R D, MACFARLANE G J. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53: 650-657.
- [9] AMOR B, SANTOS R S, NAHAL R, LISTRAT V, DOUGADOS M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies[J]. *J Rheumatol*, 1994, 21: 1883-1887.
- [10] LIEW J W, WARD M M, REVEILLE J D, WEISMAN M, BROWN M A, LEE M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and association with incident hypertension in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72: 1645-1652.
- [11] ROBINSON P C, CLAUSHUIS T A M, CORTES A, MARTIN T M, EVANS D M, LEO P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67: 140-151.
- [12] 孔维萍,张卫,陶庆文,路平,王昊,阎小萍. 1 051例强直性脊柱炎患者骨密度分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18: 1036-1041.
- [13] GATTI D, FASSIO A. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: the current state of the art[J/OL]. *J De La Ther Des Popul De La Pharmacol Clinique*, 2019, 26: e1-e17. DOI: 10.15586/jptcp.v26.i4.646.
- [14] BRAUN J, VAN DEN BERG R, BARALIAKOS X, BOEHM H, BURGOS-VARGAS R, COLLANTES-ESTEVEZ E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 896-904.

[本文编辑] 杨亚红