

高 级 医 师 书 架

中华 风湿病学

R H E U M A T O L O G Y

葛明 DAVID YU 林孝义 朱立平 主编

华夏出版社

高 级 医 师 书

R593.21
架28

中华 风湿病学

R H E U M A T O L O G Y

蒋明 DAVID YU 林孝义 朱立平 主编

华夏出版社

图书在版编目(CIP)数据

中华风湿病学/蒋明、DAVID YU、林孝义、朱立平主编. —北京:华夏出版社,2004.8

ISBN 7-5080-2951-8

I. 中… II. 蒋… III. 风湿病-临床医学 IV. R593.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 047042 号

责任编辑 曾令真

封面设计 房海莹

华夏出版社出版发行

(北京东直门外香河园北里4号 邮编:100028)

新华书店经销

世界知识印刷厂印刷

787×1092 1/16 开本 128 印张 3400 千字 插页 6

2004 年 8 月北京第 1 版 2004 年 8 月北京第 1 次印刷

定价:228.00 元

本版图书凡印刷装订错误可及时向我社发行部调换

影香名单

中华风湿病学

(按姓氏笔画为序)

编委会名单

中华风湿病学

主 编 委

蒋 明	DAVID YU	林孝义	朱立平
DAVID YU	黄 烽	蒋 明	栗占国
马骥良	林孝义	邱贵兴	孙铁铮
魏 珉	伍沪生	叶益新	于孟学
余 卫	曾小峰	张奉春	赵 岩

学术秘书

朱立平
张思争

编者名单

中华风湿病学

编委会名单

中华风湿病学

(以姓氏拼音字头为序)

- | | | |
|-----|--------------------------|------|
| 艾脉兴 | 首都医科大学友谊医院风湿科 | 硕士 |
| 白彦 | 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科 | 博士 |
| 白耀 | 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 | 教授 |
| 毕增祺 | 中国医学科学院北京协和医院肾内科 | 教授 |
| 蔡柏蔷 | 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科 | 教授 |
| 蔡樵伯 | 北京大学北京积水潭医院骨肿瘤科 | 教授 |
| 柴亮 | 中国医学科学院北京协和医院耳鼻喉科 | 博士 |
| 陈杰 | 中国医学科学院北京协和医院病理科 | 教授 |
| 陈美璞 | 山东省聊城市第二人民医院风湿科 | 主治医师 |
| 陈仨 | 中国科学院动物研究所生物膜与膜工程国家重点实验室 | 教授 |
| 陈蓉 | 中国医学科学院北京协和医院妇产科 | 博士 |
| 陈寿坡 | 中国医学科学院北京协和医院消化内科 | 教授 |
| 陈顺乐 | 上海第二医科大学仁济医院风湿病学科 | 教授 |
| 陈志强 | 美国德州大学贝勒医学院病理学 | 博士后 |
| 崔全才 | 中国医学科学院北京协和医院病理科 | 教授 |
| 戴德哉 | 中国药科大学药理研究室 | 教授 |
| 董怡 | 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 | 教授 |
| 杜德顺 | 中国医学科学院北京协和医院口腔科 | 教授 |
| 杜寿玢 | 中国医学科学院北京协和医院营养科 | 教授 |
| 范中杰 | 中国医学科学院北京协和医院心内科 | 副教授 |
| 冯星 | 中国医学科学院中国协和医科大学 | 博士 |
| 冯学兵 | 上海第二医科大学仁济医院风湿病学科 | 博士 |
| 冯树芳 | 复旦大学华山医院皮肤科 | 教授 |
| 冯兴华 | 中国中医研究院广安门医院风湿免疫科 | 主任医师 |
| 古洁若 | 中山大学第三医院风湿科 | 教授 |
| 郭军华 | 中国人民解放军总医院风湿科 | 硕士 |
| 郭磊 | 中国医学科学院中国协和医科大学药理学系 | 博士 |

- 郭毅 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 韩飞 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 韩钢文 北京大学第一医院皮肤科 副教授
- 韩文玲 北京大学人类疾病基因研究中心 副教授
- 何夏秀 中国中医研究院广安门医院风湿免疫科 副主任医师
- 黄烽 中国人民解放军总医院风湿科 教授
- 黄尚志 中国医学科学院北京协和医院遗传学系 教授
- 黄彦弘 北京大学第四临床医学院北京积水潭医院风湿免疫科 副教授
- 姜玉新 中国医学科学院北京协和医院超声诊断室 教授
- 蒋明 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 教授
- 蒋颖 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 蒋之东 美国德州大学公共卫生学院 副教授
- 蒋知新 解放军304医院免疫实验室 副研究员
- 井玲 吉林大学地方病研究所 副教授
- 冷晓梅 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 李广生 吉林大学地方病研究所 教授
- 李航 中国医学科学院北京协和医院肾内科 博士
- 李军 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 李蓉生 中国医学科学院北京协和医院血液内科 教授
- 李胜光 中国人民解放军总医院风湿科 硕士
- 李舜伟 中国医学科学院北京协和医院神经内科 教授
- 李五一 中国医学科学院北京协和医院耳鼻喉科 副教授
- 李小霞 首都医科大学宣武医院风湿科 副教授
- 李永哲 中国医学科学院北京协和医院检验科 副研究员
- 栗占国 北京大学人民医院风湿免疫科 教授
- 林宽佳 中国台湾国立阳明大学社区医学院研究中心 助理教授
- 林进 中国医学科学院北京协和医院骨科 副教授
- 林强 中国医学科学院北京协和医院放射科 硕士
- 林星 福建省福清市医院风湿科 副教授
- 林守清 中国医学科学院北京协和医院妇产科 教授
- 林孝义 中国台湾国立阳明大学内科学系 台北市荣民总医院过敏免疫风湿科 副教授
- 刘宏潇 中国中医研究院广安门医院风湿免疫科 博士
- 刘湘源 中国人民解放军总医院风湿科 副教授
- 吕厚山 北京大学人民医院关节病诊疗研究中心 教授
- 马大龙 北京大学人类疾病基因研究中心 教授
- 马骥良 首都医科大学友谊医院风湿科 教授
- 马良坤 中国医学科学院北京协和医院妇产科 硕士
- 马圣清 北京大学第一医院皮肤科 教授
- 穆荣 北京大学人民医院风湿免疫科 硕士
- 倪道凤 中国医学科学院北京协和医院耳鼻喉科 教授

- 彭斌 中国医学科学院北京协和医院神经内科 博士
- 戚务芳 天津第一中心医院免疫科 教授
- 邱贵兴 中国医学科学院北京协和医院骨科 教授
- 任韵钊 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 沈南 上海第二医科大学仁济医院风湿病科 副教授
- 沈悌 中国医学科学院北京协和医院血液内科 教授
- 师克 美国德州大学肿瘤研究所 副教授
- 宋红梅 中国医学科学院北京协和医院儿科 副教授
- 孙华瑜 福建省厦门市第一医院风湿科 副教授
- 孙仁宇 中国医学科学院中国协和医科大学病理生理学系 教授
- 孙淑银 山东省即墨市人民医院 副教授
- 孙铁铮 北京大学人民医院关节病诊疗研究中心 博士
- 孙阳 中国医学科学院北京协和医院肾内科 博士
- 孙宇庆 北京大学北京积水潭医院骨肿瘤科 博士
- 唐福林 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 教授
- 田新平 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 副教授
- 王吉波 青岛医学院附属医院风湿科 副教授
- 王孟昭 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科 博士
- 王以朋 中国医学科学院北京协和医院骨科 教授
- 王志宏 长春市吉林大学第一医院肾内科 副教授
- 魏珉 中国医学科学院北京协和医院儿科 教授
- 翁习生 中国医学科学院北京协和医院骨科 副教授
- 吴东海 中日友好医院风湿免疫科 教授
- 吴慧 美国加州大学洛杉矶分校医学院康复医学中心风湿病学系 博士后
- 吴建新 北京首都儿科研究所生化实验室 研究员
- 吴克林 山东省青州市益都中心医院风湿科 副教授
- 吴庆军 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 伍沪生 北京大学北京积水潭医院风湿免疫科 教授
- 伍学焱 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 博士
- 夏维波 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 副教授
- 夏志鹏 江苏省张家港市第一人民医院内科 主任医师
- 萧健 北京大学心理学系 教授
- 谢霖芬 中国台湾台北市新光医院复健部 讲师
- 邢小平 中国医学科学院北京协和医院内分泌科 副教授
- 徐凯峰 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科 副教授
- 徐苓 中国医学科学院北京协和医院妇产科 教授
- 徐钟慧 中国医学科学院北京协和医院超声诊断室 博士
- 徐作军 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科 副教授
- 许增禄 中国医学科学院中国协和医科大学形态学系 教授
- 薛静 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士

- 严洪珍 中国医学科学院北京协和医院放射科 教授
- 杨清锐 山东省人民医院风湿科 博士
- 杨彦 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 叶益新 中国医学科学院中国协和医科大学药理学系 教授
- 尹栋 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 尤欣 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 于孟学 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 教授
- 余卫 中国医学科学院北京协和医院放射科 教授
- 袁威玲 山东省烟台市毓璜顶医院风湿科 教授
- 曾小峰 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 教授
- 张德昌 中国医学科学院中国协和医科大学药理学系 教授
- 张奉春 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 教授
- 张海峻 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 张汉伟 中山大学第三医院风湿科 助理研究员
- 张剑 山东省威海市市立医院风湿科 主治医师
- 张江林 中国人民解放军总医院风湿科 副教授
- 张京华 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 张如峰 青海省西宁市人民医院 副教授
- 张顺华 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 张四清 Postdoctoral Research Fellow Beth Isreal Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA
- 张思争 美国德州大学公共卫生学院 博士后
- 张文 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 副教授
- 张骁 中国医学科学院中国协和医科大学 博士
- 张一平 Department of Neurology, University of California Irvine, Irvine, CA, USA Associate Professor.
- 张源潮 山东省人民医院风湿科 教授
- 赵宏 中国医学科学院北京协和医院骨科 副教授
- 赵家良 中国医学科学院北京协和医院眼科 教授
- 赵明辉 北京大学第一医院肾内科 教授
- 赵时敏 中国医学科学院北京协和医院儿科 教授
- 赵伟 中国人民解放军总医院风湿科 博士
- 赵岩 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 副教授
- 周碧瑟 中国台湾国立阳明大学公共卫生研究所 社区医学研究中心 教授
- 周昌德 中国台湾国立阳明大学内科 台北市荣民总医院过敏免疫风湿科 教授
- 周淑杰 吉林省吉林医学院附属医院风湿科 副教授
- 周炜 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 博士
- 朱传樵 中国医学科学院北京协和医院儿科 教授
- 朱立平 中国医学科学院中国协和医科大学免疫学系 教授
- 朱正美 大连医科大学糖生物学研究所 教授

(以姓名字头为序)

- Alexander So Professor. Department of Rheumatology, University Hospital Medical Center, Lausanne, Switzerland
- Betty P. Tsao Professor. Rehabilitation Center, Division of Rheumatology, UCLA, School of Medicine, Los Angeles, USA
- Chak-Sing Lau Professor. Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China
- Chi-Chiu Mok Associate Consultant. Department of Medicine, Tuen Mun Hospital, Hong Kong, China
- David Yu Professor. Division of Rheumatology, UCLA, Los Angeles, USA
- Edward K.L. Chan Professor. Department of Oral Biology College of Dentistry University of Florida Gainesville, Florida, USA
- Joe Craft Professor. Section of Immunology, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA
- Jing Song Wang Postdoctoral research Fellow. Division of Rheumatology, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA, USA
- Nathalie Busso Ph.D., Senior Scientist. Rheumatology Research Laboratory, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland
- Philip Sambrook Professor. Department of Rheumatology, University of Sydney, Australia
- Sonali Narain Graduate Research Assistant. Division of Rheumatology & Clinical Immunology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA
- Tang Ching Lau Associate Consultant. Department of Rheumatology, Allergy & Immunology, Tan tock Seng Hospital, Singapore
- Thim Fan Peng Professor. Division of Rheumatology, UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA
- Westley H. Reeves Professor. Division of Rheumatology and Clinical Immunology and Center for Autoimmune Diseases, University of Florida, Gainesville, Florida, USA
- Yuqing Zhang Assistant Professor. Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA
- Zhinan Yin Assistant Professor. Section of Rheumatology, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

前言

中华风湿病学

蒋明

北京协和医院

2003年10月1日

不庸讳言,时至今日,仍然有不少风湿性疾病的病因及其发病机制不甚清楚,但是,近年来基础医学工作者对与风湿病相关的免疫学以及其他学科进行了深入的研究,取得了很多新的成果,这些成果将大大推动风湿性疾病的诊疗水准,向着一个新的台阶迈进,因此我们在编写本书时努力将与风湿病学密切相关的基础学科新进展、新知识融合在各种风湿病的阐述之中,将两者更紧密地结合起来,着重对以下基础研究的内容作了介绍。分子遗传研究利用遗传标记和全基因组扫描的方法,发现在风湿病中有重要免疫学功能的基因,后者对有些风湿病的发病有密切的联系。越来越多的研究结果显示,在类风湿关节炎的病程中T细胞起着不同的作用,另外,非T细胞亦不可忽视。 $\gamma\delta$ T细胞在自身免疫病的调节或启动中有着独特的作用。细胞凋亡一直是近年来研究的热点,发现细胞凋亡在特异免疫位点的保护、免疫排斥、肿瘤相关免疫应答和免疫监控中起着关键的作用。研究凋亡异常不但有助于阐明自身免疫性疾病的发病机制,而且也为开发新的风湿病治疗药物提供了思路。人们对自身免疫性疾病的认识始于自身抗体,临床上很早就使用一些自身抗体作为诊断相关自身免疫病的有力工具。对自身抗体的深入研究,不但可以揭示抗体的致病机制,而且可以为临床提供更特异的标记性抗体,为疾病的诊断和治疗提供帮助。此外,蛋白酶在风湿病尤其是关节炎中的作用日益受到重视。不同的蛋白酶在正常生理和关节炎病理中发挥着不同的作用。对酶抑制剂的研究将为关节病提供新的治疗手段。如今风湿病的基础科研工作正在兴起,预期在不久的将来,风湿病的基础与临床定会得到飞速的发展。

本书更多的篇幅是阐述风湿病的临床表现、诊断和治疗,在论述时强调了以下特点:其一,每种风湿病都有多种多样的临床表现和含有不同的血清学成分,现称之为异质性病谱。例如,系统性红斑狼疮不仅可以呈现很轻的或亚临床型的临床表现,亦可以表现为侵及肾脏、中枢神经等重要器官,病情严重时危及生命。这两类临床表现分别处于异质性病谱的两端,中间还有许多不同的临床征象,如有些患者可以分别表现为血小板减少性紫癜、荨麻疹样血管炎、腹痛或腹泻等不同的临床相,有些病人还可以呈现亚急性皮肤型红斑狼疮或深部红斑狼疮。实际上,几乎每一种风湿病均为异质性疾病,所以,临床医师应当对各种风湿病的多种多样的临床表现有全面、深入的了解,对于各项实验室检查结果的临床意义须有充分的认

识,这样才能提高诊断的水平。其二,早期诊断是提高疗效的基础。风湿病常常呈现慢性病程,多种风湿病从出现症状到确定诊断一般需要一年或更长的时间。如果诊断延迟,病程进入比较晚期时,治疗效果往往较差。因此,能够及早确诊是临床医师所面对的一个重要问题。现在,风湿病学界已对一些主要的风湿病制定了分类标准,为相应的疾病提供了诊断依据。然而,现有的分类标准均依据该病的比较典型的临床表现而制定,多数是偏于晚期的特征,符合标准而作出诊断的患者,其病程常常已不是早期。迄今,尚无早期诊断的标准,这是因为多数风湿病在病程早期时的临床表现变异较大和缺少共性的缘故。所以,探索早期诊断的规律是每个风湿病医师所面对的一个重要课题。近年来,有些临床表现不典型的风湿病被称之为未分化结缔组织病或分类未定的脊柱关节病,这类疾病随着病程的延长可以转变为某种典型的风湿病,因此对于已经诊断为未分化结缔组织病或分类未定的脊柱关节病的患者,应该紧密随诊或给予必要的治疗。自身抗体是诊断和观察风湿病进展的重要指标之一,对于还不能确诊的患者,定期检测自身抗体可能有助于早期诊断。目前,一些具有远见的风湿病学家认为,在某一疾病呈现临床表现及实验室检查出现异常化验指标之前,病人体内已经存在免疫、代谢环节或遗传基因等方面的异常改变,如果能在发病前测出这些致病因素,则能够更早地预测临床疾病的发生,这对于预防和控制疾病的发生有极大的好处,并可加深对疾病发病机制的认识。其三,关于风湿病的治疗已经取得长足的进展。近年来,生物制剂治疗已问世,根据初步观察显示出有良好的疗效。随着基础学科的发展,在不久的将来,有关生物制剂在风湿病中的应用将会有更快的发展。本书对此作了一定的介绍。当前不断有关于风湿病新疗法的介绍,其中包括大剂量免疫抑制剂治疗后进行干细胞移植,这是一项新的治疗方法,迄今全世界病例数量较大的临床验证报告尚不多见。我国已经开展这方面的工作,并积累了一定的经验,我们专列一章作了介绍。目前,临床治疗中比较强调疾病活动性的程度,不少学者主张对疾病的活动性给予积分指数,作为评判疾病轻重的依据,以达到患者在不同病情时给予不同的治疗措施。因此,我们在介绍各种风湿病的治疗中,尽可能说明不同病情时的治疗原则。从整体观点出发,身心治疗与药物治疗具有同等重要的意义。我国在风湿病的治疗中,身心治疗尚属空白,为此专设一章,邀请北京大学心理系萧健教授指导,在这方面作了全面的论述。其四,很多风湿病是周身性疾病,可以累及体内的多种器官,因此,风湿病学与其他医学专科有着密切的联系,并且日益受到各科医师的重视。本书对风湿病在各系统及脏器的临床表现分别作了较详细的阐述,例如,肺动脉高压和肺栓塞可以是风湿病的一种临床表现,尤其在系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和系统性硬化中更为常见,而且远比以往教科书中所介绍的为高。自身免疫性肝病亦是近年来为临床医师所关注的一组兼有风湿病和肝胆疾病的疾患,尽管对此类疾病尚有很多了解不够清楚之处,多数学者认为其病因与自身免疫功能失调密切相关。

我们荣幸地邀请到美国加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)风湿病学科的 David Yu(余得恩)教授担任本书的主编之一,并为本书作序。余教授多年来从事风湿病学研究、教学和临床工作,造诣很深,尤其在脊柱关节病的研究方面,更有卓越的成就,是当今国际著名的风湿病学专家。此次,他对本书的目录结构和内容提出了宝贵的建议,热诚联系海外学者参加本书的编写,在此我们深表感谢。

朱立平教授是我国著名的免疫学专家,他付出了很大的精力,为本书中的海外学者所撰写的基础学科文章的译稿作了认真细致的审校和修改,使得译文内容准确,文句流畅。林孝义教授系我国台湾的知名风湿病学专家,他对本书的编写给予很大的关注,并邀请中国台湾同道撰写有关篇章。中国人民解放军总医院黄烽教授、北京协和医院骨科邱贵兴教授,我的同事曾小峰教授和赵岩副教授、北京积水潭医院风湿科伍沪生教授、北京人民医院风湿科栗战国教授及该院关节诊疗中心

孙铁铮博士均承担了繁重的编写任务;张思争医师在收集和整理资料过程中付出了很大的精力,做出了贡献,谨在此一并致以诚挚的谢意。

风湿病所涉及的范围广泛,为了保持内容全面、新颖和完整的特点,所以全书的篇幅较大,编写工作比较繁重,加以风湿病学的发展十分迅速,新的学术观点和治疗方法不断涌现,由于受到学识水平的限制,书中难免存在不足和错误,衷心希望读者批评和指正。

文大,编写
受到学识

关于本书

中华风湿病学

这是近年来中国风湿学界鲜有的大型参考书,共三百余万字,包括近百张有参考价值的图片。全书分为风湿病的基础研究、风湿病的临床与诊断以及风湿病的治疗学三部分,共有一百四十三章,分别由100余位国内外著名的风湿病学家执笔撰写。

在第一部分“风湿病的基础研究”中,编者将与风湿病学密切相关的基础学科知识融合在各风湿病的阐述之中,将两者更紧密地结合起来,使读者,特别是风湿科的临床医生,对这些基础学科在风湿病学中的重要作用有更深入的理解。这部分作者着重选择了近年来风湿病学基础研究的新趋向,例如,血管内皮细胞、蛋白酶、细胞凋亡、细胞因子、T淋巴细胞、糖蛋白、神经内分泌免疫网络等在风湿病中的重要作用。也对风湿病的遗传学研究、滑膜与滑膜细胞、软骨基质等的研究进行了全新的阐述。另外,常见风湿病的流行病学是该书的特色之一,详细地描述了七种常见的风湿病的流行病学特征。

第二部分“风湿病的临床与诊断”是该书的重点部分。介绍了在风湿病诊断中常用的方法,包括各种自身抗体、类风湿因子、影像学、病理学、关节镜等,这些对于风湿病的诊断具有重要的临床意义。另外,风湿病在皮肤、口腔、肾脏、血液、消化、心血管、呼吸、神经精神、眼部、耳鼻喉和妇科内分泌等各器官的临床表现也是这部分的重要章节,邀请了我国相应学科的专家撰写相关章节,具有一定的权威性和实用性。该书论述了六十余种风湿病,其中对类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、脊柱关节病等最常见风湿病从发病机制、临床表现和治疗原则等方面进行了详细的阐述。特别要提到的是,编者安排了儿童时期风湿病和老年风湿病两章,描述了这两个年龄阶段的风湿病患者的临床特点。

最后一部分主要介绍了“风湿病的治疗”。这里不仅包括药物治疗,还涉及了外科治疗、中医治疗、心理治疗、营养疗法、康复治疗等。其中,在药物治疗中,除了介绍治疗风湿病的常用药物外,还特别介绍了风湿病的生物治疗,因为这是今后风湿病治疗的发展方向。

序

中华风湿病学

David Yu (余得恩)

医学博士 内科教授

美国加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)风湿病学科

参加本书编写工作的全是中国医学界最优秀的学者,我能忝列其中深为荣幸。被邀为这本巨著作序更是我个人莫大的荣耀。本书一方面为内容广博的风湿病学专著,另一方面亦能用它来度量中国风湿病学所达到的水平。近20年来,中国风湿病学基础与临床研究都取得了许多引人注目的进展,它是几代学者卓越而有献身精神的辛勤劳动的成果,他们中间很多人都是我亲密的朋友和同事。我相信,几十年后,这些开拓者的业绩将成为传奇和神话,流传于未来的风湿病学者中间。

我与本书主编蒋明教授是亲密的朋友,这或许是我被邀参与本书编写工作的主要原因。我与蒋教授第一次交往是在上世纪80年代初,那时我刚开始在美国加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)工作。她是中国第一批到美国访问的风湿病学者,曾在风湿病自身抗体领域中最著名的科学家之一Eng Tan教授的实验室工作过一年多。蒋明教授归国后不久,不负所望,一跃而成为一位卓越的医学科学家,在国际杂志上发表了多篇论著。她的这些成果对我本人的研究工作来说,也不断提供了灵感。

本书所包含的大量资讯将使大多数读者为之惊叹。它反映了以往五十年来风湿病研究领域里的重大成就。每一位成长中的年轻风湿病工作者都会思考下述问题:即一位风湿病医生应具备怎样的能力才算称职?是能背诵风湿病学科已发表的大量文献吗?这种想法也不是没有理由的。直至20世纪,中国所有学者的事业往往是先从艰苦的环境里进行几十年的艰苦劳动为开始,就是在20世纪末,仍有许多学者以能熟记大部分重要文献而自豪。这可能对他们参加考试取得专业资格有帮助,甚至亦有助于他们对病人进行诊断和治疗。然而,文献复习不能替代临床思维与决断力,在临床医师能够在床边对他们所经治的患者作出诊断和确定病情之前,出版物中所含的大部分资讯是起不了决定作用的。从这方面来看,也许作出诊断的实际能力要比记忆信息的能力更为重要。我愿向大家谈谈我的亲身感受。

一位医师要通过何种训练才能成长为一个成熟的诊断学家?无疑有一部分人具有高度敏锐的直觉,他们只要从病人身边走过,就能做出正确的诊断。不过,具备这种天赋的人太少见了。对大多数风湿病学者来说,我们必须以系统的方法去获取诊断的技能。当今时代,至少有两点是不可缺的。首先,也是最重要的,是具有巧妙地检查病人的能力。在恰当的体格检查之后,一位风湿病学家应该能很有

把握地说明患者的步态,哪些关节有肿胀,哪些肌肉韧带在骨骼上的附着点、肌腱或血管有炎症,关节活动受限的程度,皮肤红斑,以及受压的神经。这些是风湿病学家在进行诊断时所需要考虑的最基本的信息。这种技能亦是区分风湿病学家与其他专科的要点。我偶尔听到有人说,世界某些地区的风湿病学家由于求医的病人太多而不可能对每位患者都进行详细全面的检查。我认为是这不能成为那些风湿病学家在培训时没有学到这种技能的理由。这至少意味着,他们的重症病人因医师缺少技能而受蒙骗。具有进行恰当的体格检查的能力是风湿病学家基本和必不可少的技能。

然而,通过恰当的体格检查而取得的资料只是为诊断提供一个基础,要做出正确的诊断还须对它进行综合分析。在风湿病学研究刚开始的时候,这种评析在很大程度上还要依靠个别风湿病医师的直觉。所幸的是,学者们已经认识到不加约束的直觉只能导致混乱,有碍于医师之间进行任何有益的交流。由于这个原因,各种风湿病专业的国际组织已试验并建立了用于区分各种风湿病(如类风湿关节炎)的分类标准。几乎所有这些标准是分类标准,起不到提供正确诊断的绝对作用,但大多具有敏感性和特异性。对一位不是某一特定疾病专家的风湿病医师来说,了解这些分类标准在很多情况下可以帮助他避免失误。所以,我认为一位风湿病学家有责任去熟悉他或她正在考虑的具体病人所患疾病的分类标准。

沿着同样的思路,国际专家组织还出版了有关治疗的指导纲要,例如,在什么时候和以什么顺序来考虑使用改善疾病的各种药物,某些药物的危险因素、监测不良反应的血液化验计划。一位不是某种疾病专家的风湿病医师,如果对这些建议一无所知而伤害他们的病人,这将是一个遗憾。

这是否意味着一位现代风湿病学家需要将所有的标准和指导纲要都背下来?没有这个必要。所有这类信息在因特网中均可找到。其实,通过因特网网站,例如医学文献网站,我们可以顺手得到近十年来在所有值得阅读的杂志上发表过的文献摘要。在有些网站中,还可以免费阅读许多杂志上发表的全文。许多大学优先考虑的订阅已是在线杂志而不是硬拷贝。21世纪的风湿病学家与前几代的风湿病学家不同的是,应该很快地放弃那种热衷于阅读印刷品而不愿阅读在线文本的习惯。因此,21世纪的风湿病学家的先决条件是能够自如地从电子文件中获取和评析信息。这一点特别重要,因为在不久的将来,网上咨询会使所有临床医师与全世界各地非常专业的顾问取得联系。一位远程的患者能够让坐在某个大都市办公室里的超级专家给他会诊。

这部大型参考书能够成功地编写出来,显示了中国的风湿病学者具有相当高的学术水平,也表明了中国风湿病学界有着不断进取的追求。可以肯定,当下在中国行医的风湿病学者的能力正处于向亚洲乃至全世界的最高标准迈进的最好时机。我期盼这一目标在很短的时间内就能实现。

最后,我再次祝贺本书的主编和作者能使这一切变成现实。

风湿病学科的回顾与展望

中华风湿病学

David Yu(余得恩)

医学博士 内科教授

美国加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)风湿病学科

在人类科学发展的进程中,每一项进步都是基于两类成就的取得。一类是基于已有的技术或概念,用这些技术或概念作为钥匙可以开启以往深埋着的奥秘;另一类是创造新的技术和发现新的概念,用这些新钥匙可以打开未来的大门。这些梦幻般的飞跃是人类非凡创造力的极至。它们几乎都是人类天才的贡献,并作为人类文明史的里程碑。那么未来的里程碑将会是什么呢?对于普通人来说,解答这个问题将是一个巨大的挑战。因此,我们只能试图利用近几年出现的新技术或新概念,通过分析它们在此特殊的时期是如何影响风湿病学的,从而试着预测风湿病学的未来。我们无法预言那些超出我们想象的具有重大历史意义的突破。在此章中,本人将基于从事风湿病学研究三十年的经验,概述自己对风湿病学发展的认识 and 想法。

从治疗关节炎的观点来看,20 世纪最令人欣慰的是发现了众多的短程介体——细胞因子和趋化因子。在本人刚开始从事风湿病学研究时,接触的第一项课题就是研究那时被称作淋巴毒素的细胞因子。直至 21 世纪初的今天,人们已发现了大量的细胞因子和趋化因子,并识别出它们各自的特征。其中最引人注意的是肿瘤坏死因子- α (TNF- α),针对它的治疗已引起了一场革命,使我们能够有效地控制某些炎性关节炎。对于那些大多数毒性常规药物治疗无效的类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)和脊柱关节炎(spondylitis)患者给予抗 TNF- α 治疗后,患者的病情在短时间内即可得到改善,而且这种治疗有可能阻止疾病的进一步发展。从另一方面来看,这种治疗也是独特的。在治疗过程中使用的是被称作“生物制剂”的新药。与以往的药物有所不同,生物制剂并不是合成的,而是利用诸如重组技术等生物学过程得到的。目前有两种类型的 TNF- α 拮抗剂,分别是 TNF- α 的抗体和 TNF- α 的可溶性受体。这种治疗方法的成功并不是来自偶然的发现。它建立在多年来为研究各种细胞因子/趋化因子特征消耗了大量资源的基础上;通过建立体外模型研究其作用;建立关节炎的动物模型研究其可能的治疗作用;细化药物的临床试验方法以使测试结果能够得以解释;在经历了无数次的失败之后,最终从企业中获得可观的投资。其他针对 TNF- α 的生物制剂也即将面市。这三种生物制剂的作用目标是抑制一种天然的促炎症因子。我们也认识到细胞因子/趋化因子组成了一个极其复杂的网络系统,

其中既包括促炎症因子,也包括抗炎症因子。因此,用抗炎症因子来进行治疗也就不足为奇了。其中之一的 IL-1 受体拮抗剂已经被用于临床治疗。靶向其他因子的生物制剂也正在研究中,有的已处于临床试验阶段。在 21 世纪,风湿病医生在治疗过程中很可能将有多种生物制剂的选择,就像在 20 世纪面对众多非类固醇抗炎药(NSAIDs)的选择一样。

从基础研究的观点来看,一整代人作着的研究工作是主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)在风湿性疾病发病中的作用。MHC 是由几个家族的基因组成。每一家族又是由多达一百个左右的成员组成。每一个人从他的父母那里仅仅继承这些成员中很少的一部分,在人类形成极大的多态性。例如,在大多数种族人群中 HLA-B27 抗原阳性的个体仅占 6%~9%。而超过 90% 的强直性脊柱炎患者存在该抗原。当本人还是一个风湿病领域的受训者时,HLA-B27 与强直性脊柱炎之间的关系已被发现。现在我们知道,HLA-B27 是 AS 的主要基因。而且我们还认识到,HLA II 类抗原的共享表位与 HLA-DR2 分别在 RA 和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的发病中起着主要的作用。这些发现已在无数的种族中得到了证实。这些抗原分子已被结晶,而且对它们的组成以及它们相互作用的细胞在 angstroms 水平上作了分析。不足为怪的是,该领域的研究者们曾经自欺欺人地认为有了这些发现解决剩下的问题唾手可得。不幸的是,到目前为止,这些发现中没有一个能够帮助我们找到上述疾病的病因,甚至是改进治疗的方法。这可能是因为尚需其他的信息。以 HLA-B27 为例,现在提出一种新的概念,即这个特殊的 HLA I 类抗原具有与此等位基因的所有其他成员共有的那些无关的多种活性。相信下一代的研究者在这个领域中的探索将会取得重要的成果。

MHC 复合体和细胞因子也可作为区分不同类型细胞的标志分子,因为每一类细胞都有各自分子表达独特的指纹图谱。一旦凭借这些分子识别了某一类细胞,就会发现另外的标记,这样可以更精确地区分它们。以这种方式不断识别出更多的细胞类型标志着免疫学发展的进步。至少有两种主要类型的细胞与诸如 SLE 和 RA 等典型的自身免疫病相关。这两种疾病的特点是对多种自身抗原产生免疫应答。我们知道,自身免疫活动的失衡至少是下面两种因素之一作用的结果:一是 B 淋巴细胞生来具有的过度活跃,另一个是 T 淋巴细胞的调节缺损。在未来的十年里,我们会弄清更多有关这两类细胞的作用机制。明确了上述问题,风湿病学家就有可能准确地找到与自身免疫病发病相关的细胞,也有可能发现它们在分化的什么阶段有缺陷。近一个世纪以来,有关自身免疫的发病机制一直是免疫学研究的焦点。弄清这两种自身免疫性风湿性疾病的发病机制将是现代科学取得的重大胜利。

越来越明确,在 RA 和 SLE 的病因中大约 50% 的因素与遗传无关。它们也许是环境因素。因此,重要的是必须弄清机体是如何处理环境因素的,特别是潜在的病原体。机体利用两类免疫作用的形式。几十年来,免疫学家将重点只放在对获得性免疫的研究上,这是指抗原特异性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的免疫应答。另一种形式是固有免疫,它即刻发生,不需要经过一段前期的反应作铺垫。固有免疫这一研究领域正在得到迅速的发展。在很短的时间内,已经发现了一个源自病原体分子的受体家族,并已对它们的性质作了较深入的研究。它们被称为 TOLL 样受体。另一受体家族是由 Nod1 和 Nod2 组成。Nod2 的发现是研究慢性炎性疾病的一个里程碑。这是因为 Nod2 的基因突变碰巧是引发克罗恩病(Crohn's disease)的遗传因素之一。这是炎性肠病发病机制的第一条可靠的线索。到目前为止,我们知道 Nod2 是一种能够与革兰阴性细菌的脂多糖发生反应的胞内分子,并了解到虽然这些参与固有免疫的分子与即刻型免疫防御相关,但是它们也能够被体内自身分子激活,还能重新引导 T 淋巴细胞的免疫应答从一种类型变为另一种类型。因此,固有免疫与获得性免疫之间存在着联系。事实上,我们仅仅是处在研究这一新领域的初始阶段,此领