

风湿免疫病 诊断与治疗要点

(上)

高燕鲁等◎主编

主编简介



高燕鲁

1969年出生，山东中医药大学第二附属医院老年病科，副主任医师，副教授，硕士研究生导师。本科毕业于山东医科大学临床医学专业，研究生毕业于山东中医药大学获中西医结合临床专业硕士学位。从事内科临床、教学、科研20余年，擅长老年病及风湿免疫相关疾病的诊治。主持山东省科技厅、山东省中医药管理局、山东省高等医学教育中心科研项目3项。全国中医药行业高等教育“十二五”、“十三五”规划教材编委，国家卫生和计划生育委员会中西医结合类住院医师规范化培训规划教材编委，全国高等中医药教育（本科）国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材编委。发表核心期刊及SCI论文10余篇。



兰培敏

1969年出生，湖北省十堰市太和医院慢性病康复中心主任，主任医师。1991年毕业于武汉大学医学院医学专业。从事中西医结合风湿病专业20余年，擅长类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、干燥综合征、系统性硬化症、骨关节炎、痛风性关节炎、骨质疏松症以及各种血管炎等的中西医结合治疗。1997年和1999年分别在湖北中医药大学和北京中日友好医院进修风湿病专业。发表论文30余篇，参编《临床内科诊治精要》，参与科研项目5项。



闫丽

1979年出生，山东省菏泽市立医院风湿免疫科。2003年毕业于山东中医药大学，2012年取得山东大学医学院硕士学位。泰山医学院兼职教师，菏泽医专兼职教师。山东省免疫学会风湿免疫专业委员会，山东省中医基础理论学会委员。从事风湿病专业10余年，擅长风湿病常见疾病及疑难疾病的诊断和治疗。发表国家级及省级论文著作近10篇，参与市级及省级科研项目4项。

编 委 会

主 编 高燕鲁 兰培敏 闫 丽
魏 薇 王慧莲 赵 涛

副主编 许鸿雁 施 航 万 琦 饶咏梅
王兴翠 江 华 刘爱林 杜明瑞

编 委 (按姓氏笔画排序)

万 琦 湖北省荆州市中心医院
王兴翠 济南市儿童医院
王慧莲 河南省中医院
龙海丽 湖北省云梦县人民医院
兰培敏 十堰市太和医院
(湖北医药学院附属医院)
刘爱林 武汉科技大学附属孝感医院
(孝感市中心医院)
闫 丽 菏泽市立医院
江 华 襄阳市中心医院
(湖北文理学院附属医院)
许鸿雁 廊坊市人民医院
杜明瑞 河南中医学院第一附属医院
张安兵 湖北省襄阳市中心医院
(湖北文理学院附属医院)
张宏军 河南省洛阳正骨医院
河南省骨科医院

周雪惠 湖北医药学院附属人民医院

赵 涛 武汉科技大学附属孝感医院
(孝感市中心医院)

胡攸水 河南省洛阳正骨医院
河南省骨科医院

饶咏梅 徐州市中心医院

施 航 湖北省云梦县人民医院

高燕鲁 山东中医药大学第二附属医院

魏 薇 河南省中医药研究院附属医院

前 言

随着我国社会的进步和经济的发展，威胁人类健康的疾病谱发生了明显的变化，除了心脑血管疾病的发病率逐步升高外，免疫风湿疾病也成为常见并严重危害人类健康和寿命的疾病，引起广泛的关注。为提高和规范临床医师的诊治水平，众编委根据自己丰富的临床经验、专业特长并参考了大量的国内外文献，编写了这本《风湿免疫病诊断与治疗要点》。

书中重点介绍了免疫失调与风湿病、风湿病的流行病学、风湿病的相关检查、免疫学检验及分析、风湿病常用药物以及临床常见各类风湿免疫疾病的诊断与治疗等内容，针对常见风湿免疫病的中医治疗也做了详细说明。内容丰富，资料新颖，突出风湿免疫疾病学领域诊断、治疗的新进展、新观点，紧扣临床，可供风湿免疫科临床医师和相关科室同仁参考使用。

由于本书参编人数较多，文笔不尽一致，加上编者水平有限，虽经多次反复校稿，书中疏漏在所难免，望广大读者提出宝贵意见和建议，以便修订，谢谢！

编 者
2016年6月

目 录

第一章 风湿病学的历史沿革	1
第二章 风湿免疫病的发生	7
第一节 风湿病的发病机制	7
第二节 风湿免疫病的遗传调控	8
第三章 免疫失调与风湿病	10
第一节 免疫细胞	10
第二节 固有免疫应答	12
第三节 T、B 淋巴细胞异常与风湿病	20
第四节 免疫调节失常与风湿病	25
第四章 风湿病的流行病学	30
第一节 流行病学研究方法的概况	30
第二节 研究设计	31
第三节 效应修正作用	39
第四节 筛查	39
第五节 小结	40
第五章 风湿病的解剖病理学改变及体格检查	41
第一节 解剖学基础	41
第二节 体格检查	55
第六章 实验室检查	66
第七章 自身免疫病与免疫学检验	73
第一节 概述	73
第二节 自身免疫病发生的相关因素	74
第三节 自身免疫病的免疫损伤机制	76
第四节 临床常见的自身免疫病	77
第五节 自身免疫病的免疫学检验	79
第八章 免疫缺陷病与免疫学检验	87
第一节 概述	87
第二节 原发性免疫缺陷病	88
第三节 继发性免疫缺陷病	94
第四节 免疫缺陷病的免疫学检验	98
第五节 获得性免疫缺陷综合征	103

第九章 内分泌系统免疫分析	106
第一节 概述	106
第二节 甲状腺功能的免疫分析	109
第三节 性激素的免疫分析	113
第四节 肾上腺激素的免疫分析	118
第十章 风湿病常用药物概述	122
第一节 非甾体抗炎药	122
第二节 糖皮质类固醇激素	128
第三节 改善病情抗风湿药	135
第四节 免疫抑制剂	143
第十一章 风湿热	154
第一节 病因和发病机制	154
第二节 病理改变	156
第三节 临床表现和辅助检查	157
第四节 诊断和鉴别诊断	161
第五节 治疗	164
第六节 预防和预后	166
第十二章 系统性红斑狼疮	168
第一节 病因和病理	168
第二节 临床表现和辅助检查	170
第三节 诊断和鉴别诊断	173
第四节 治疗、治疗进展和预后	174
第五节 系统性红斑狼疮的护理	178
第十三章 混合型结缔组织病和未分化结缔组织病	181
第一节 混合性结缔组织病	181
第二节 未分化结缔组织病	186
第十四章 抗磷脂综合征	187
第一节 病因和发病机制	187
第二节 临床表现和辅助检查	188
第三节 诊断和鉴别诊断	191
第四节 治疗	192
第十五章 类风湿关节炎	195
第一节 病因、病理、发病机制	195
第二节 临床表现	199
第三节 诊断和鉴别诊断	201
第四节 治疗和预后	203
第五节 类风湿性关节炎的护理	206
第十六章 强直性脊柱炎	212
第一节 概述	212

第二节 病理改变·····	213
第三节 临床表现和辅助检查·····	213
第四节 诊断·····	217
第五节 治疗和预后·····	218
第十七章 多发性肌炎和皮肌炎·····	221
第一节 病因和病理·····	221
第二节 发病机制·····	223
第三节 临床表现、并发症和辅助检查·····	224
第四节 诊断和鉴别诊断·····	226
第五节 治疗和预后·····	228
第六节 多发性肌炎和皮肌炎的护理·····	230
第十八章 硬皮病·····	235
第一节 病因和发病机制·····	235
第二节 临床表现和辅助检查·····	237
第三节 诊断和鉴别诊断·····	240
第四节 治疗·····	241
第十九章 系统性血管炎·····	246
第一节 大动脉炎·····	246
第二节 巨细胞动脉炎及风湿性多肌痛·····	253
第三节 结节性多动脉炎·····	262
第四节 变应性肉芽肿性血管炎·····	268
第五节 韦格纳肉芽肿·····	274
第六节 显微镜下多血管炎·····	284
第七节 贝赫切特病·····	288
第二十章 干燥综合征·····	298
第一节 病因和发病机制·····	298
第二节 免疫异常和病理·····	299
第三节 临床表现·····	301
第四节 辅助检查·····	305
第五节 诊断和鉴别诊断·····	307
第六节 治疗和预后·····	309
第二十一章 痛风·····	312
第一节 病因及发病机制·····	312
第二节 临床表现·····	317
第三节 实验室及辅助检查·····	319
第四节 诊断·····	321
第五节 治疗和预后·····	322
第六节 痛风患者的护理·····	327

第二十二章	炎性肠病性关节炎	329
第一节	发病机制.....	329
第二节	临床表现.....	332
第三节	诊断.....	335
第四节	治疗和小结.....	335
第二十三章	脂膜炎	338
第一节	结节性脂膜炎.....	338
第二节	组织细胞吞噬性脂膜炎.....	341
第三节	亚急性结节性游走性脂膜炎.....	342
第四节	胰腺性脂膜炎.....	343
第五节	结节性红斑.....	344
第二十四章	风湿病相关肺部病变	346
第一节	肺炎.....	346
第二节	肺间质性疾病.....	353
第三节	肺动脉高压.....	362
第四节	结缔组织病引起的胸腔积液.....	368
第五节	呼吸衰竭.....	369
第二十五章	风湿病相关消化系统疾病	380
第一节	NSAIDs 所致消化道出血.....	380
第二节	自身免疫性肝炎.....	391
第三节	嗜酸性粒细胞性胃肠炎.....	397
第二十六章	风湿病相关内分泌疾病	400
第一节	甲状腺功能亢进.....	400
第二节	甲状腺功能减退症.....	407
第三节	慢性自身免疫性甲状腺炎.....	412
第四节	类固醇糖尿病.....	415
第二十七章	糖尿病的神经系统损害	420
第二十八章	风湿病相关肾脏疾病	428
第一节	类风湿关节炎肾损害.....	428
第二节	痛风性肾病.....	429
第三节	狼疮性肾炎.....	437
第四节	系统性硬化的肾损害.....	447
第五节	原发性小血管炎肾损害.....	450
第六节	其他风湿病肾损害.....	459
第二十九章	风湿病相关血液病	469
第一节	多发性骨髓瘤.....	469
第二节	急性白血病.....	472
第三节	淋巴瘤.....	477
第四节	血友病性关节炎.....	487

第三十章 风湿病相关眼部疾病	492
第一节 免疫性结膜炎	492
第二节 急性虹膜睫状体炎	494
第三节 巩膜炎	498
第四节 干眼症	500
第五节 获得性免疫缺陷综合征的眼部改变	502
第六节 白塞病	503
第三十一章 幼年特发性关节炎	506
第一节 病因与发病机制	506
第二节 病理	507
第三节 诊断标准与分型	508
第四节 临床表现	510
第五节 实验室诊断与检查	511
第六节 并发症	513
第七节 治疗	514
第三十二章 血管炎综合征	520
第一节 概述	520
第二节 川崎病	521
第三节 过敏性紫癜	525
第四节 大动脉炎	527
第五节 结节型多动脉炎	529
第六节 重症渗出性多形红斑	530
第三十三章 强直性脊柱炎的中医治疗	533
第三十四章 系统性血管炎的中医治疗	543
第三十五章 结节性红斑的中医治疗	549
第三十六章 类风湿关节炎的中医治疗	556
第三十七章 痛风的中医治疗	568
第三十八章 干燥综合征的中医治疗	577
第三十九章 白塞病的中医治疗	586
第四十章 结节性红斑的中医治疗	593
第四十一章 过敏性紫癜的中医治疗	597
第四十二章 风湿免疫疾病护理	602
第一节 常见症状及问题的护理	602
第二节 强直性脊柱炎	607
第三节 系统性红斑狼疮的护理	609
第四节 多发性肌炎和皮肌炎的护理	611
参考文献	617

第一章 风湿病学的历史沿革

一、认识概要

“风湿”一词起源于古希腊。公元前4世纪,《希波克拉底全集》有关人体解剖一文中认为,人体的体液由于湿冷而下注于四肢、内脏引起疾病,即为风湿。“风湿”一词,英语即 rheuma,与古希腊语的卡他 (catarrhos) 均有物质“流动”的含义,可以相互通用。古代西方医学认为疾病的发生缘于“体液失调”,即人体中含有血液、黏液、黄胆汁和黑胆汁四种基本体液,四种体液平衡则身体健康,失调则导致疾病,这就是著名的“体液论”。体液论认为风湿病是体内的一种“游走性”病变,是黏液流动和停留异常导致的疾病,由于医学水平的限制,此病因学说只是一种推想。

1547年, Andrew Boord 设想关节炎形成与黏液的流动异常相关,他提出产生于头部的风湿体液是一种黏液,从头部下传到身体下部引起病变,导致关节疾病,受累部位出现肿胀、疼痛、充血。

1642年, Guillaume Baillou (1558—1616) 在遗作《风湿症和背痛》中首先把痛风和风湿病分开,用风湿病 (Theumatism) 来表示一类与痛风不同的急性关节炎,指出“关节炎是在关节,而确切地说风湿病是在全身”,由于提出风湿病是全身病变这一全新概念,被后世尊称为“风湿病之父”。

1676年, Sydenham 首次全面地记述了急性发热性多关节炎,并将其与痛风区别。1808年 David Dundas 首次使用了“风湿热”这一病名。

1776年, 瑞典药剂师 Carl W. Scheels 在尿结石中发现新的有机酸,并命名为“结石酸”,该物质后被重新命名为尿酸,尿酸的发现标志着现代风湿病学的开始。

尽管众多医学先行者不断完善对风湿病的描述,但是这些记录多数仍然停留在对症状和体征的观察上,对风湿病的分类以及不同风湿病的鉴别直到19世纪初还没有明确的阐述,正如 William Heberden 在1802年所言:“风湿病是各种酸痛和疼痛的统称,虽然这些酸痛和疼痛可以由不同的原因引起,但却没有各自特定的名称,而且往往与已有特定名称的其他疾病难以区别。”有鉴于此,许多学者开始研究各类风湿病的临床特征,通过大量的临床观察、分析、总结,提出了许多新的名称,但由于历史条件的限制,并未能对这类疾病提出正确的诊断与鉴别诊断。

进入20世纪,随着解剖学、生理学、病理学、生化学和诊断学的建立和发展,使人们对风湿病的认识有了进一步的提高,人们逐渐认识到风湿病为一全身性疾病。1941年,病理学家 Klemperer 提出了“胶原病”概念,认为该病是结缔组织细胞间质的一种系统的变性,并将纤维蛋白变性认为是胶原纤维变性的产物。但随后的组织学研究发现,这组疾病的胶原纤维本身并无原发性异常,纤维蛋白样变性并不来自胶原纤维,它是免疫球蛋白和纤维蛋白原的沉积,且病理变化也不局限于胶原纤维;又由于此类疾病的结缔组织都具有黏液样

水肿、纤维蛋白样变性以及坏死性血管炎的病理改变,因此1952年Ehlich建议将“胶原病”改名为“结缔组织病”(Connective Tissue Disease, CTD)。进入60年代,免疫学发展迅速,根据结缔组织病的共同特点:临床上多器官受累,临床表现多种多样,血中可测出多种高滴度自身抗体,相关靶器官受累后出现相关症状,组织病变中有大量淋巴细胞和浆细胞浸润,应用皮质类固醇激素和免疫抑制剂有效,Donath与Landsteiner提出“自身免疫性疾病”(Autoimmune Diseases)这一概念。其实风湿病的概念远远超过了“自身免疫性疾病”的范围。美国风湿病学会将风湿病分为十大类:①弥漫性结缔组织病(包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、系统性硬化症、坏死性血管炎及其他血管炎、干燥综合征、重叠综合征、混合性结缔组织病、风湿性多肌痛、脂膜炎、多软骨炎等)。②与脊柱炎相关的关节炎(血清阴性脊柱关节病):如强直性脊柱炎、Reiter综合征、银屑病关节炎、炎性肠病关节炎等。③退行性关节炎(如原发性和继发性骨关节炎)。④与感染因素相关的关节炎(如直接因病原体感染及反应性关节炎)。⑤伴风湿病表现的代谢和内分泌疾病(如痛风、淀粉样变性、软骨钙化症、甲状旁腺功能亢进、骨化性肌炎等)。⑥肿瘤(如原发或继发性肿瘤,如滑膜瘤、软骨瘤、转移性肿瘤等)。⑦神经性病变(如神经源性关节病(Charcot关节炎)、腕管综合征等)。⑧伴有关节表现的骨、骨膜及软骨疾病(如骨质疏松症、骨软化、骨坏死等)。⑨非关节性风湿病(如肌筋膜疼痛综合征、腱鞘炎、滑囊炎等)。⑩其他常伴关节炎的疾病(如结节病、结节红斑等)。

近年来,免疫学、分子生物学、遗传学等新兴学科迅猛发展,对风湿病的认识也进入了免疫学和分子生物学的崭新阶段。下面我们将简单介绍几种常见风湿类疾病的发现和认识过程。

(一) 类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)

此病早在埃及时代即公元1世纪,Aretaeus曾详细描述了一种以小关节起病后累及其他关节并可伴有全身性改变和关节畸形的关节炎。1763年,Saubages描述了一种可能发生于急性风湿病后的继发性关节炎:手指肿胀,形如胡桃,但却不像痛风那样形成结石或周期性发作,而常以突然发作,侵犯手脚,并使手指变形弯曲,且持续存在直至死亡。1800年,Landre Beauvais以“原发虚弱性痛风”记述了本病的大部分突出表现,并指出此病好发于女性,且在“原来虚弱”和贫困人群中发生,而真性痛风则在“强健”和富裕人中发生。这是目前公认较早的对类风湿关节炎的临床描述。1819年,Brodie也曾描述过RA的典型过程,并认为病变从滑膜炎开始,继而引起关节软骨损坏。他的贡献在于提出了本病始于滑膜,可导致关节软骨损毁,已经十分接近疾病的本质了。1857年,Robert Adams描述了类风湿结节。

1859年,Carrod首先使用“Rheumatoid Arthritis”这一名称以与痛风和风湿热的慢性关节炎相区别,但遗憾的是这一病名并未得到广泛认可,在之后将近一百年的时间内,人们仍然应用“萎缩性关节炎”或“炎性关节病”等名称。“类风湿关节炎(RA)”作为疾病名称直到1922年和1941年才先后被英国卫生部和美国风湿病协会正式采用。

1912年,Frank Billings认为类风湿关节炎是对多种慢性局灶感染的一种反应,但其后的研究均未能发现细菌学的证据。1940年Eric Waaler发现兔抗羊红细胞血清孵育的羊红细胞可以和类风湿关节炎患者的血清发生凝集反应,这一发现最终证明了类风湿因子(RF)的存在。1948年Harry M. Rose和Charles A. Range证实了Waaler的发现,并将其作为一种诊

断性试验。

1934年, Arthur R. Felty报道了Felty综合征(白细胞减少和脾肿大), 1953年, Anthony Caplan报道了Caplan综合征(类风湿尘肺)。

(二) 强直性脊柱炎 (Ankylosing Spondylitis, AS)

经考古证实在很早以前就有了关于此病的记载。希波克拉底、Aurilius、Reado、Colombo及Sydenham等先后对此都有过描述。

1897年, 俄国的Vladimir von Bechterew对强直性脊柱炎做了一系列比较详细的论述, 并认为其主要病因可能是遗传和外伤因素。1901年, F. Glaser认识到本病以男性患者为主, 并将此与畸形性脊柱炎(退行性脊柱病)相鉴别。1933年, 德国眼科医生E. Kunz和E. Kraupa首先提出了虹膜炎可能是本病的表现。1934年Krebs指出本病可有骶髂关节间隙消失, 呈特征性闭锁。

1963年, 鉴于强直性脊柱炎患者不具有IgM类风湿因子(血清阴性)以及临床症状和病理方面均与类风湿关节炎不同, 美国风湿病学会(ACR)将本病正式命名为“强直性脊柱炎”, 不再应用“类风湿性脊柱炎”的名称。

1973年, Lee和Derek等对患者的HLA抗原进行了研究后, 分别报道了有96%和88%的患者携带有HLA-B₂₇抗原, 而正常人群中有此抗原者仅有4%~8%, 从而为本病的遗传易感性提供了流行病学证据。且此后的研究证实, RA与HLA-B₂₇缺乏相关性。

(三) 红斑狼疮 (Lupus Erythematosus, LE)

Lupus源于拉丁语, 为“狼”的意思。在希波克拉底的著作中就描述了一种名为蚀疮性疱疹的皮肤病。916年, Herbernas首次使用狼疮一词来表示一种皮肤溃疡。19世纪的Herbra和Kaposi认为狼疮指的就是希波克拉底所说的是蚀疮性疱疹。

1833年, Bielt详细描述了红斑的特点, 其描述与后来的盘状红斑狼疮极为相似, 这是关于红斑狼疮的最早描述, 同时他还提出了离心性红斑的概念。1846年, Herbra首次形象地描述了面部、颊部和鼻部皮疹的蝴蝶形分布。1851年, Cazenave将离心性红斑改名为红斑狼疮, 这是狼疮与红斑首次联系在一起。1872年, Kaposi首次提出红斑狼疮不仅有皮肤的局限病变, 还可有各种各样的全身症状, 有些甚至可危及患者生命, 并将其分为盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮(Systemic Lupus erythematosus, SLE)两大类, 而在此之前, 狼疮仅用来描述局限于皮肤的慢性疾病。

1890年, Fox描述了黏膜的受累。1894年, Payne指出了血管病变的存在。1902年, Sequira和Belean发现SLE活动期患者常出现蛋白尿, 并指出雷诺现象为盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮的共有特点。1895—1904年, Osler以渗出性红斑狼疮的名称报道了SLE的许多内脏表现。1921年, Erwin Pulay报道了本病的光敏感性。1923年, Emannel Libman和Benjamin Sack报道了SLE可伴有不典型疣状赘生物心内膜炎。1935年, Bachr等报道了23例具有SLE自然病程的尸检报告, 提出日晒对本病的有害作用及“金属丝圈”状肾小球肾炎。

1941年, 病理学家Klemperer对SLE的非细菌性心内膜炎赘生物及其他系统的损害进行了研究, 指出在病理学上均表现为典型的纤维素样坏死。

1948年, Hargrave等在SLE患者的骨髓标本中首先发现狼疮细胞现象。狼疮细胞的发

现,首次使 SLE 与盘状红斑狼疮可通过实验室手段加以区别,为 SLE 的诊断提供了一个新的特异的实验室检验方法。

1950—1954 年,Haserick、Miescher 与 Favcomit 等相继发现 SLE 患者的血液中含有一种 γ 球蛋白成分,可介导狼疮细胞的形成,称之为狼疮因子。1956 年, Miescher 和 Favcomit 观察狼疮因子经与分离的细胞核接触可被血清所吸收,提出狼疮因子是一种抗核抗体 (ANA)。1958 年, Friou 等报道采用荧光抗人体球蛋白检测抗核抗体。目前,用间接免疫荧光法检测 ANA 已成为 SLE 的标准筛选试验,其敏感性与特异性均优于狼疮细胞检测。

(四) 痛风 (Gout)

痛风 (Gout) 源于拉丁文 gutta (一滴),表示痛风性体液的异常流动,与希腊语 podagra 为同义词,公元前 4 世纪,希波克拉底在他的著作中曾提到 podagra,表示受累跖趾禁锢、剧痛之意。他提出该病主要发生于成年后的男性,持续时间长,易变成慢性,疼痛多固定在跖趾,其发病与暴饮暴食,纵欲过度等因素有关。后世学者发现从贵族到平民均可能患痛风。Alexander (525—605 年) 介绍了成熟的番红花提取物 (含秋水仙碱) 对急性痛风的治疗作用。该药一直沿用至今,目前仍是治疗痛风急性发作的首选药物。

痛风是人们认识较早也比较重视的疾病,从对关节疾病认识的过程中不难发现,许多似是而非的“关节炎”在早期均被纳入了“痛风”的范畴之中,而从另一角度考虑,对痛风病认识的偏差,阻碍了人们对风湿病全貌的了解进程。

(五) 骨关节炎

1802 年 William Heberden 描述了远端指间关节的结节,即 Heberden 结节,以区别于痛风石。1884 年, Charles J. Bouchard 描述了近端指间关节的结节,即 Bouchard 结节。1886 年 John K. Spender 提出骨关节炎的病名,以取代“类风湿关节炎”和以前应用过的“萎缩性关节炎”以及“增生性关节炎”等病名,但在当时,人们主要应用“肥大性关节炎”或“退变性关节病”来定义骨关节炎。1907 年, Archibald E. Garrod 介绍了现在含义的“骨关节炎”及与类风湿关节炎的临床鉴别,特别强调了年龄与性别在发病中的特点,同时 Garrod 将骨关节炎与 Heberden 结节联系起来。

(六) 干燥综合征 (Sjogren Syndrome, SS)

对该病最早的报道是一些合并眼干、口干表现的慢性关节炎病例。1888 年, Hadden 报告了唾液与泪液均缺乏的病例。1892 年, Mikulicz 报道了 1 例双侧腮腺、泪腺均肿大的患者,并对其腮腺进行活检,病理发现大量淋巴细胞浸润,当时该病被称为 Mikulicz 综合征。1933 年,瑞典医师 Herick Sjogren 详细报告了 19 例口、眼干燥患者的临床表现及组织学检查结果,将这种同时具备干燥性角膜炎、口干燥症及类风湿关节炎表现的疾病称为 Sjogren 综合征。1953 年, Morgan 提出 Mikulicz 综合征与 Sjogren 综合征的病理改变是相同的,并延用了 Sjogren syndrome 的病名。Talal 和 Moutsopoulos 根据该病的免疫学特征先后于 1980 年和 1995 年提出了“自身免疫外分泌腺病”和“自身免疫性上皮炎”的病名。目前国际上仍习惯应用 Sjogren syndrome 病名,国内翻译为干燥综合征或舍格伦综合征。

(七) 血管炎

血管炎是一组复杂疾病的通称,到目前为止仍然是风湿病中争议较多和最具挑战性的一类疾病。人们对其认识上以及分类上的混乱和不统一恰好说明了疾病本身的复杂性。

1852 年, Rokitsansky 首次描述了结节性多动脉炎的临床表现。1866 年, Kussmaul 和 Maier 对一例死亡病例进行了详细描述并报告了尸检结果, 患者全身的血管都有结节样增厚, 且多数中等大小动脉都有瘤样扩张。根据这种病理改变, 他们将这种疾病命名为“结节性动脉周围炎”, 此后的研究发现炎症在于动脉壁而不在于“动脉周围”, 因此又命名为结节性多动脉炎 (Polyarteritis Nodosa, PAN)。PAN 成为公认的第一种血管炎类型, 以后的数十年中, 多种系统性血管炎均被认为是 PAN。

继 PAN 之后, 人们发现患者由于使用异体蛋白或某些药物 (如马血清和磺胺类药物) 可引起小血管的血管炎, 而这些疾病与 PAN 不同, 这一认识直接引发了早期坏死性血管炎的分类方案的产生。1952 年, Pearl Zeek 根据临床症状、病理及受累血管类型首次提出将血管炎分为 5 种类型: ①超敏性血管炎; ②变应性肉芽肿性血管炎; ③风湿性动脉炎; ④结节性动脉周围炎; ⑤颞 (巨细胞) 动脉炎。

1951 年, Churg 和 Strauss 记述了以哮喘和嗜酸性粒细胞增多为特点的血管炎, 并通过大量的观察和研究认为这一疾病并非真正的 PAN, 他们为了强调肉芽肿形成这一组织学特点, 命名为变应性肉芽肿和血管炎。1952 年, Pearl Zeek 将其更名为变应性肉芽肿性血管炎, 人们仍习惯称之为 Churg - Strauss 综合征。

(八) 贝赫切特综合征 (Behcet Syndrome, BS)

确切地说, 贝赫切特综合征也属于血管炎范畴, 但因对该病的认识较早, 故专门介绍。古希腊医学家希波克拉底最早记述了生殖器溃疡、口腔溃疡和眼部病变为主要表现的疾病。1872 年, Jamn 报告本病可发生严重的眼色素膜炎, 并提出前房积脓的概念。1906 年, Reis 观察到本病皮肤结节红斑样病变。1908 年, Bluthé 报道了第一例具有眼、口、生殖器受累的典型病例。1924—1936 年 Behcet 发表了一系列报告, 详细描述了这种易复发性口腔和生殖器溃疡以及角膜炎为特点的疾病, 并引起了人们的重视, 后人将此病称之为贝赫切特综合征, 在我国, 以往称本病为“白塞病”或“白塞综合征”。因其多见于日本及中东一带, 与古丝绸之路相吻合, 故又有“丝绸之路病”的名称。

总之, 西方医学对风湿病的认识经历了从模糊到清晰、从局部症状到全身病变的曲折漫长进程, 我们只是从中撷取几个关键时点加以简要的回顾, 以便理出我们认识疾病、了解疾病和战胜疾病的脉络。

二、非甾体抗炎药及其在风湿病中的应用

风湿病是一大类复杂的、多因素致病的、与自身免疫相关的疾病, 临床表现丰富而多样, 几乎涵盖了人身所有系统病变可能出现的症状, 其中又以关节、肌肉疼痛、肿胀为其普遍性的表现。虽然病情繁多, 但约而言之, 风湿病的治疗却有一定之规, 非甾体类抗炎药 (Non - Steroid Anti - Inflammatory Drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、改善病情抗风湿药和生物制剂构成了此疾病治疗的四大支柱。尽管药物品种的选择、剂量、疗程、给药方法与途径各不相同, 但上述四类药物却是专科医生每天都要应用的。其中 NSAIDs 以其悠久的历史、明确的疗效和不断丰富的品种, 成为风湿病治疗方案中重要的组成部分, 是必不可少的缓解关节肿胀疼痛的药物。尤其是近十几年来, NSAIDs 发展迅速, 应用广泛, 全球处方量十分可观, 是仅次于抗生素和维生素的第三大类药物。

必须指出的是, 与所有合成的化学药品一样, 有一利则有一弊, NSAIDs 也是一柄双刃

剑，人们应用它的同时，也必然面对其所产生的不良反应。而近几年来，对 NSAIDs 的评价可以说是毁誉参半，从另一个侧面也说明了人们对其临床应用的认知更加理性和成熟。在此，我们希望通过回顾这一简要的进程，重新审视和反思疾病治疗与药物安全性之间“剪不断，理还乱”的关系。

（一）非甾体类抗炎药百年历程

非甾体类抗炎药（NSAIDs）又称为非甾体类解热镇痛药，具有抗炎、退热、镇痛等功能，是治疗急、慢性风湿性疾病的常用药物，广泛应用于临床，药物起效快，疗效确切，在风湿病治疗中被称为一线药。

1948 年，苯丁唑酮作为第一个非水杨酸类 NSAIDs 问世。1949 年，人工合成保泰松问世，并由此引入非甾体抗炎药（NSAIDs）的概念。1963 年吲哚美辛上市，很快就替代了保泰松，后者由于对骨髓的严重毒性反应而逐渐被停用。1970 年之后，NSAIDs 发展进入加速时期，药物品种和种类都极大丰富，先后上市了人们熟悉并常用的布洛芬、双氯芬酸、萘普生等。1983 年，布洛芬成为英国第一个 NSAIDs 的 OTC 用药，这标志着 NSAIDs 安全性得到了广泛的认可。尽管如此，医生与患者仍然必须面对 NSAIDs 带来的一系列不良反应，如临床最常见的胃肠道刺激、出血倾向和肾功能损害等，这些问题也限制了药物的临床应用。

进入 20 世纪 90 年代，随着研究的不断深入，尤其是环氧合酶理论不断完善和被广大学者接受，在此理论基础上研发出的新型 NSAIDs - 昔布类药物应运而生，该药以较大胃肠道安全性为优势，一上市就迅速应用于临床，得到医生和患者普遍认同。

（二）环氧合酶理论与昔布类药物的问世

从 NSAIDs 药物诞生开始，科学家们就不断探索其作用机制以及寻求解决其不良反应的途径，希望 NSAIDs 不但有出色临床疗效并且还要具有良好药物安全性。客观地说，NSAIDs 的发展历程，就是人们对药物安全性追求的过程。

1994 年，氟舒胺成为第一个被报道在实验室证实具有选择性 COX - 2 抑制作用的 NSAIDs，但在 1996 年Ⅲ期临床试验总结时发现，该药具有肝毒性而未能获准上市。1995 年 Lancet 首先称萘丁美酮、美洛昔康、尼美舒利等为“选择性 COX - 2 抑制剂”，虽然同年该期刊刊出几篇读者来信，对此提法提出争议，但是后来人们仍普遍接受这种提法。1999 年，针对 COX 异构体理论研制的昔布类药物（塞来昔布和罗非昔布）上市，被称为“特异性 COX - 2 抑制剂”。

NSAIDs 的发展经历了从非选择性 NSAIDs 到选择性 COX - 2 抑制剂的过程，无论是从理论还是从临床都是一个渐进的过程。经过临床验证达到了预期的目的——有效并增加胃肠道安全性。虽然每类（个）药物都会有不良反应，但重要的是应该对不良反应进行细致观察和具体分析，并从权衡利弊和药物潜力来进行评价。客观对待药物安全性与不良反应之间的关系，做到个体化给药，以尽可能减少不良反应。

（高燕鲁）

第二章 风湿免疫病的发生

风湿免疫病是一大类严重影响患者生活质量和工作能力的常见病，在遗传因素的基础上，多因素共同参与而发生。随着现代免疫学和分子生物学技术的发展和后基因组时代的到来，对风湿免疫病发病机制的研究迅速深入到分子遗传学的领域。本章概要介绍风湿免疫病的发病机制和不同层次的遗传调控研究动向。

第一节 风湿病的发病机制

虽然风湿免疫病的确切发病机制尚在深入研究之中，而且各种不同疾病的详尽发病机制具有各自的特点，但和其他许多种类的疾病一样，风湿免疫病的发病机制也包括遗传因素和非遗传因素两大类。

一、遗传易患因素

风湿免疫病是一类具有明显遗传易感性的疾病。对系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和强直性脊柱炎等疾病的研究表明此类疾病遗传易患性的多基因基础。环境因素及其他非遗传因素在遗传因素的基础上参与发病。应用微卫星、基因芯片及其他各种分子生物学新技术研究各种风湿免疫病患者基因组中的短串联重复序列、单核苷酸多态性和 DNA 甲基化已获得一些初步结果，正在为揭示遗传因素与风湿免疫病发病的相关性积累更多的资料。

二、外源性诱发因素

许多种风湿病具有自身免疫病的基础。微生物感染可能是风湿免疫病的诱发因素之一。有些患者血清中持续存在着高滴度的某些细菌、病毒或其他微生物的特异性抗体。微生物抗原作为外源性异物引起机体产生强烈的免疫应答，同时可能与自身组织具有一定程度的结构相似性而发生交叉反应，引起自身免疫而形成自身免疫病，称为风湿免疫病发生的分子模拟机制。患者血清免疫球蛋白水平明显升高也提示疾病的发生可能与某些病原体感染有关。

三、自身免疫因素

动物模型和大量临床资料都证实患者体内免疫紊乱与风湿免疫病的发生直接相关。抗原递呈细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及其他免疫细胞的功能改变引起细胞因子网络紊乱，形成各种自身免疫性淋巴细胞和自身抗体，使结缔组织、关节、皮肤黏膜的炎症持续存在并不断加重。

(高燕鲁)