

X I T O N G

H O N G B A N L A N G C H U A N G

系统性 红斑狼疮

◎ 主 编 陈顺乐 ◎ 副主编 陈嘉何

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

系统性红斑狼疮/陈顺乐主编. —上海:上海科学技术出版社,2004.12

ISBN 7-5323-7813-6

I. 系... II. 陈... III. 红斑狼疮,系统型—研究
IV. R593.24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 109329 号

世纪出版集团 出版发行
上海科学技术出版社

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

苏州望电印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销

开本 889×1194 1/16 印张 34.25

2004 年 12 月第 1 版 2004 年 12 月第 1 次印刷

字数 890 千字

印数 1—3 200

定价:150.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

内容提要

本书为国内外风湿病学专家通力合作编写的系统性红斑狼疮专著，是国内第一本全面、系统论述系统性红斑狼疮的高级参考书籍。其主要内容包括系统性红斑狼疮的流行病学、发病机制、免疫学、遗传学、全身各系统脏器的受累表现、自身抗体检测、诊断、治疗原则和策略等，并附各系统典型表现的彩色照片。

本书主要供风湿病学专业医生阅读，其他各学科临床医生及科研人员也可参考、借鉴。

著译者名单

(以姓氏拼音为序)

- | | |
|--------------------|--|
| Betty P. Tsao | Ph. D. , Professor of Medicine, Division of Rheumatology, UCLA School of Medicine, USA |
| Bevra H. Hahn | Professor of Medicine, Vice-Chair of the Department of Medicine, Chief of Rheumatology, UCLA School of Medicine, USA |
| Edward KL Chan | Professor, Department of Oral Biology, College of Dentistry, University of Florida, USA |
| Eng. M. Tan | Professor, Auto-immune Disease Center, The Scripps Research Institute, California, USA |
| Graham RV Hughes | M. D. , FRCP, Head, Lupus Research unit, The Rayne Institute, St. Thomas's Hospital, London, UK |
| Marvin J. Fritzler | BSc, Ph. D. , M. D. , Professor, Department of Medicine/Biochemistry & Molecular Biology Faculty of Medicine, University of Calgary, Canada |
| Peng Thim Fan | Clinical Professor of Medicine, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA. , USA |
| Robert L. Rubin | Ph. D. , Adjunct Scientist, Lovelace Respiratory Research Institute, Albuquerque, NM
Professor, Department Molecular Genetics and Microbiology, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA |
| Yehuda Shoenfeld | Professor of Medicine in Tel-Aviv University, Sackler Faculty of Medicine, Department of Medicine B, Research Unit of Autoimmune Diseases, Chaim Sheba Medical Center, ISRAEL |

- 鲍春德 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
教授、主任
- 陈 盛 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
博士、主治医师
- 陈嘉何 香港大学医学院内科系荣誉临床副教授、资
深风湿病学专家
- 陈克敏 上海第二医科大学附属瑞金医院放射学科教
授、主任
- 陈顺乐 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
教授、上海市风湿病学研究所所长
- 陈慰峰 北京大学医学部免疫学教研室教授、主任，
中国科学院院士
- 陈晓翔 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
博士
- 储 谦 上海第二医科大学附属瑞金医院病理科教授
- 戴 岷 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
博士、主治医师
- 董 怡 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科教授
- 冯树芳 复旦大学附属华山医院皮肤科教授
- 顾越英 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
教授
- 何晓琥 北京儿科研究所风湿病科教授
- 洪素英 上海第二医科大学附属仁济医院妇产科教授
- 黄文群 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
主治医师
- 江尧湖 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科
副主任
- 金西铭 上海第二医科大学附属仁济医院耳鼻咽喉科
教授
- 康向东 上海市普陀区中心医院检验科主任医师
- 孔宪涛 第二军医大学附属长征医院临床免疫中心教
授、主任

- | | |
|------|--|
| 黎 莉 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科博士 |
| 李 明 | M. D. , Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, California, USA |
| 凌华威 | 上海第二医科大学附属瑞金医院放射学科副教授 |
| 陆 瑜 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科副教授 |
| 陆德源 | 上海第二医科大学微生物学教研室教授 |
| 吕良敬 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科博士、副教授 |
| 罗邦尧 | 上海第二医科大学附属瑞金医院内分泌科教授 |
| 马 建 | M. D. , Department of Rheumatology, Yale University, USA |
| 欧阳仁荣 | 上海第二医科大学附属仁济医院血液科教授 |
| 潘自来 | 上海第二医科大学附属瑞金医院放射学科教授、副主任 |
| 裴 军 | 联合基因公司工程师 |
| 钱家麒 | 上海第二医科大学附属仁济医院肾脏内科教授、主任 |
| 钱可久 | 上海第二医科大学附属仁济医院神经内科教授 |
| 邵 莉 | 上海第二医科大学附属仁济医院呼吸科副教授 |
| 沈 南 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科教授、副主任 |
| 孙保东 | 深圳第一人民医院风湿病学科硕士 |
| 孙凌云 | 南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科教授、主任 |
| 唐福林 | 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科教授 |
| 汪 燊 | 中国医学科学院基础医学研究所博士 |
| 王 元 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科教授、副主任 |
| 王大鹏 | 复旦大学上海医学院免疫学教研室硕士 |
| 王希良 | 第三军医大学全军免疫学研究所博士 |
| 王燕婷 | 上海第二医科大学附属仁济医院血液科教授 |
| 翁心华 | 复旦大学附属华山医院传染科教授 |
| 邬亦贤 | 上海第二医科大学附属仁济医院心内科教授 |
| 吴 慧 | 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科硕士 |

- 吴厚生** 复旦大学上海医学院免疫学教研室教授
- 萧树东** 上海第二医科大学附属仁济医院消化科教授
- 谢尚葵** M. D., Ph. D., Rheumatology Department
Southwestern Medical School, Texas, USA
- 徐金华** 复旦大学附属华山医院皮肤科副教授
- 许以平** 上海第二医科大学附属仁济医院分子生物学研究室教授、主任
- 薛 峰** 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科博士
- 严和骏** 上海市精神卫生中心精神病科教授
- 严玉澄** 上海第二医科大学附属仁济医院肾脏内科副教授
- 杨程德** 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科副教授、副主任
- 杨虎天** 上海交通大学附属第一人民医院中西医结合科教授
- 杨培良** 上海第二医科大学附属仁济医院眼科教授
- 杨庆铭** 上海市伤骨研究所教授、主任
- 叶 萍** 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科技师
- 俞翀翌** 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科技师
- 袁济民** 上海第二医科大学附属仁济医院核医学教授
- 张 欢** 上海第二医科大学附属瑞金医院放射学科副教授
- 张 巍** 上海第二医科大学附属仁济医院风湿病学科副教授
- 张文宏** 复旦大学附属华山医院传染科副教授
- 赵学智** 第二军医大学附属长征医院肾脏内科教授、主任

郑 捷 上海第二医科大学附属瑞金医院皮肤科博士、教授

郑忠华 上海第二医科大学附属仁济医院病理科教授

周光炎 上海市免疫学研究所教授

朱立平 中国医学科学院基础医学研究所教授

朱舜时 上海第二医科大学附属第九人民医院消化科教授

朱锡华 第三军医大学基础医学部免疫学教研室教授

序

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种严重危害人类健康的自身免疫性疾病,其在我国人群中的患病率接近千分之一,全国患病总人数高达 100 万。迄今为止在医学上尚缺乏特异的有效治疗手段,现该病尚不能治愈。国际上曾用 5D 来描述该病给病人、家庭和社会带来的灾难性后果,即痛苦(discomfort)、死亡(death)、残疾(disability)、经济损失(dollar lost)、药物中毒(drug toxicity)。因此,2002 年在上海召开的 HUGO 世界人类基因组大会上,专家一致倡议将 SLE 定为亚太地区的主攻疾病。

SLE 自身免疫的异常表型特别多,包括抗原呈递细胞功能紊乱,免疫耐受丧失,淋巴细胞凋亡紊乱,T、B、NK 细胞功能调节紊乱,补体缺陷,免疫复合物清除障碍,细胞因子分泌异常等,几乎覆盖整个免疫系统。加之其临床表现复杂多样,常使多器官受累,已成为当今国际研究的特点,是解决自身免疫性疾病的突破口。

本书包含了大量资讯,它反映了当代国内外 SLE 研究领域里新的重要成果。全书内容包括:介绍本病的历史和流行病学,从遗传、性激素、免疫学及动物模型研究的新进展来探讨 SLE 的发病机制;深入讨论各种自身抗体的结构、功能及其临床检测方法和意义,这些对于 SLE 的诊断及分类具有重要的临床意义,其中还详细描述了 SLE 各种脏器病变的临床表现以及我国病人的特点;提出 SLE 的分类标准及影像学诊断价值;综合丰富的临床经验,讨论 SLE 治疗的原则和策略,具有独到的见解,更是本书的精华所在。

本书的编写者大多数为国内外知名的免疫学和风湿病学专家,我有幸被邀为本书作序是我个人莫大的荣耀。主编陈顺乐教授是国际知名的风湿病学专家,他对于中国风湿病学界,特别是 SLE 的实验和临床研究贡献卓越,是我国风湿病学的主要奠基人之一。1964 年在原上海第二医学院附属仁济医院

组建了我国第一个风湿病学实验室。1979年组建了上海医学会儿风湿病学组并担任组长。他曾主持开展一系列中国风湿病流行病学调查,包括SLE、骨关节炎、痛风和COPCORD,填补了国内该领域的空白;并开拓性地开展了包括自身抗原和抗体、自身免疫风湿病治疗策略以及风湿病相关基因的研究,有力推动了我国风湿病事业的发展。1986年在国内首次建立以HEp-2细胞为基质的荧光抗核抗体检测方法。他主持开展的一系列抗体检测研究,提高了我国风湿病的诊断鉴别水平。他领导的风湿病研究室在短短的10年时间内成为国内一流的风湿病研究室。陈顺乐教授特别致力于风湿病中难度最大的SLE的研究,率先在国内建立了诊断SLE的实验方法学。1985年主持了我国第一次SLE流行病学调查,首次提出我国SLE患病率为70/10万。1987年他主持制定了我国SLE的分类标准。1993年第一个报道我国SLE 10年随访生存率为84%,达到世界先进水平。近年来他在治疗上提出小剂量激素和免疫抑制剂联合应用(PMC方案)的新概念,减轻了大剂量激素治疗给病人带来的副作用,并显著降低感染率。为提高病人的生活质量,他和妇产科专家一起研究攻克了SLE病人妊娠的难题;针对SLE专题进行研究,得出中国SLE病人的心脏病变完全可以预防的结论。陈顺乐教授先后在国内外学术刊物上发表论文100余篇,相关的课题曾多次荣获国家自然科学基金资助,以及卫生部和上海市科技进步奖。其本人于1995年享受国务院特殊津贴,获卫生部先进工作者;2001年获“上海市劳动模范”、“上海第二医科大学附属仁济医院终身教授”和“上海市育才奖”等荣誉称号。2000年他在北京亚太地区风湿病学年会上当选为亚太地区风湿病学会联盟主席。2004年10月他被美国风湿病学院授予“美国风湿病学大师”的荣誉称号,成为中国乃至亚洲首位该荣誉获得者。此外,陈顺乐教授经过不懈的努力,为上海争取到2007年第8届世界红斑狼疮学术大会主办权,并当选为该大会组委会主席。

21世纪SLE的研究主要集中在两方面:一是通过分子遗传学途径解析SLE的病因;二是应用细胞分子生物学手段发展特异性免疫干扰治疗策略,提高SLE治疗水平。结合这两方面的工作,将为SLE早期高危人群的基因诊断、特异性分

子的干预治疗和新型药物分子的设计奠定基础,为治疗 SLE 开辟了新的篇章。同时科学家们也将探明多种重要免疫生物学功能的分子基础,对基础免疫学发展具有重要意义。我相信在风湿病学者们的不断努力下,SLE 的研究工作将在 21 世纪有重大突破。

本书以上海第二医科大学附属仁济医院及上海市风湿病学研究所的多位教授、副教授、博士研究生和高年资临床医师为基本队伍,并邀请国内外著名专家共 79 位,共同参与编写。这本 SLE 专著内容丰富、新颖,包含了大量目前 SLE 研究及治疗的新进展,充分显示了中国学者相当高的学术水平。我相信本书对我国的风湿病专业医师、各学科临床医师以及研究生和医学生来说是一本很有参考价值的工具书,将为临床及科研工作提供重要的帮助。

上海第二医科大学附属仁济医院

院长 胸外科教授

范关荣

2004. 10

前言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种常见的、复杂的自身免疫性疾病,亦被称为自身免疫性疾病的原型,其病因迄今不明。根据上海(1985年)的流行病学调查,本病的患病率为70/10万,女性尤高,为人口的千分之一。我国至少有100万以上的病人,世人雅称亚洲为SLE的“王国”。一般认为SLE是多因性的疾病,遗传素质、性激素和环境因素等相互间错综复杂的作用引起免疫调节功能紊乱,导致SLE的发生、持续和不易缓解。由于病因不明,为其根治带来困难。20世纪50年代SLE的5年生存率仅为20%,受到世界各国临床和基础研究者的高度重视。近20年来随着现代医学特别是免疫学、分子生物学、遗传学和药理学的迅速发展,以及狼疮鼠研究获得的大量信息,为本病发病机制的探索和诊治水平的提高开启良好前景,目前SLE的10年生存率已达84%,预后有明显改善。不少专家注意到本病的临床发病模式已有显著改变,过去普遍认为SLE是一种急性、暴发性、致死性的疾病,但现今已能有效地对SLE做出早期诊断、早期治疗和长期随访治疗。因此本病已逐步演变成为一种慢性、炎症性的自身免疫性疾病,但在特殊情况下,如缺医少药等,本病仍可骤死。

迄今我国尚无一本SLE专业性的高级参考书出版,作者有鉴于此,并得到上海科学技术出版社的热情支持编写本专著,特别邀请香港大学资深风湿病学专家、香港风湿病学学会第一任主席和创建人陈嘉何担任本书副主编。本书以上海第二医科大学附属仁济医院及上海市风湿病学研究所的多位教授、副教授、博士和高年资临床医师为基本队伍,并邀请国内外著名专家共79位,共同参与编写。其中有我国著名基础免疫学专家陈慰峰院士、周光炎教授、朱立平教授、孔宪涛教授、朱锡华教授和许以平教授,以及临床各学科著名专家萧树东教授、董怡教授、欧阳仁荣教授、严和毅教授、唐福林教授、冯树芳教授、何晓琥教授、郑忠华教授、罗邦尧教授、顾越英教授、鲍春

德教授、沈南教授等。在国际著名的外籍专家中,Eng. M. Tan 教授被誉为“自身抗体之父”,Granham RV Hughes 教授被誉为抗磷脂抗体综合征的鼻祖,Bevra H. Hahn 教授、Marvin J. Fritzler 教授、Yehuda Shoenfeld 教授、Edward KL Chan 教授、Peng Thim Fan 教授、Robert L. Rubin 教授、Betty P. Tsao 教授和马建博士多为举世闻名的 SLE 专家。本书作者大多长期从事临床或基础研究工作,结合自己积累的经验或研究成果编写而成。

本书总共 15 章。第一、第二章主要介绍本病的历史和流行病学。第三章从遗传、性激素、免疫学及动物模型研究的新进展来探讨 SLE 的发病机制。第四、第五、第七章着重讨论各种自身抗体的结构、功能及其临床检测方法和意义。第六章描述 SLE 各种脏器病变的临床表现以及我国病人的特点。第八、第九章提出 SLE 的分类标准及影像学诊断。最后 3 章(第十章至第十二章)讨论 SLE 治疗的原则和策略。

这是一本国内外专家通力合作编写的,基础研究与临床实践密切结合,内容丰富、新颖的 SLE 专著,希望对我国的风湿病专业医师、各学科临床医师以及研究生和医学生的临床或研究工作有一定参考作用。

在这里我特别感谢上海第二医科大学附属仁济医院院长范关荣教授,他写的序言为本书增添了莫大的光彩和鼓励;感谢陈盛、李挺、郭强、叶霜、朱瑾等在协助编辑整理过程中所付出的辛勤劳动。

本书内容难免存在遗漏、缺点和错误之处,祈请读者批评指正。

陈顺乐

2004. 10

目 录

第一章	系统性红斑狼疮的历史和展望 /1
第一节	系统性红斑狼疮的历史回顾 /1
第二节	我国系统性红斑狼疮研究的历史、发展和现状 /3
第三节	展望 /8
第二章	系统性红斑狼疮流行病学 /11
第三章	系统性红斑狼疮基础理论 /26
第一节	系统性红斑狼疮的发病机制 /26
第二节	性激素与系统性红斑狼疮 /34
第三节	人类系统性红斑狼疮的遗传学研究 /36
第四节	程序性细胞死亡与系统性红斑狼疮 /42
第五节	免疫调节 /52
第六节	系统性红斑狼疮中的独特型网络 /65
第七节	T 细胞及其异常在系统性红斑狼疮发病中的作用 /69
第八节	系统性红斑狼疮中的 B 细胞异常特征 /78
第九节	补体 /84
第十节	系统性红斑狼疮与免疫复合物 /95
第十一节	系统性红斑狼疮的血管损伤机制 /101
第十二节	系统性红斑狼疮动物模型 /108
第四章	自身抗体 /141
第一节	抗核抗体概述 /141
第二节	抗体和自身抗体的结构和变异 /150
第三节	自身抗体对活细胞的穿入 /168
第四节	抗 DNA 抗体 /171
第五节	抗组蛋白抗体 /182
第六节	抗 Sm 抗体与抗 RNP 抗体 /196
第七节	抗 SSA/Ro 抗体和抗 SSB/La 抗体 /207

- 第八节 抗磷脂抗体 /219
- 第九节 自身抗体与神经精神性狼疮 /223
- 第十节 系统性红斑狼疮中的其他自身抗体 /228

第五章 系统性红斑狼疮病理表现 /237

- 第一节 单一病变 /237
- 第二节 组织和脏器病变 /239
- 第三节 狼疮肾炎的病理 /244

第六章 系统性红斑狼疮的临床 /250

- 第一节 一般表现 /250
- 第二节 皮肤表现 /252
- 第三节 关节肌肉系统表现 /262
- 第四节 心脏表现 /267
- 第五节 肺部表现 /275
- 第六节 狼疮肾炎 /278
- 第七节 消化系统表现 /289
- 第八节 血液系统表现 /298
- 第九节 神经精神性狼疮 /306
- 第十节 精神表现 /316
- 第十一节 内分泌系统表现 /322
- 第十二节 耳、鼻、喉表现 /325
- 第十三节 眼部表现 /328
- 第十四节 儿童狼疮 /330
- 第十五节 药物性狼疮 /337
- 第十六节 抗磷脂抗体综合征 /363
- 第十七节 干燥综合征及其相关的情况 /372
- 第十八节 系统性红斑狼疮合并妊娠 /380
- 第十九节 系统性红斑狼疮与感染 /389
- 第二十节 系统性红斑狼疮与股骨头无菌性坏死 /401

第七章 系统性红斑狼疮的血清学诊断及临床意义 /410

- 第一节 自身抗体的检测概述 /410
- 第二节 以 HEp-2 细胞为基质的间接免疫荧光抗核抗体检测 /415

第三节	抗 ENA 抗体检测 /419
第四节	抗双链 DNA 抗体检测 /427
第五节	抗磷脂抗体检测 /428
第六节	补体检测 /432
第八章	系统性红斑狼疮分类标准、活动指数、损伤指数 /443
第一节	分类标准 /443
第二节	活动指数与损伤指数 /444
第九章	系统性红斑狼疮影像学诊断 /452
第一节	神经系统病变的影像学诊断 /452
第二节	肺和胸膜病变的影像学诊断 /457
第三节	心脏病变的影像学诊断 /467
第四节	消化道病变的影像学诊断 /473
第五节	骨关节病变的影像学诊断 /476
第十章	系统性红斑狼疮的治疗药理学 /481
第一节	非甾体消炎药 /481
第二节	抗疟药 /486
第三节	糖皮质激素类药物 /490
第四节	免疫抑制剂 /495
第十一章	造血干细胞移植 /502
第十二章	系统性红斑狼疮的治疗 /509
第一节	概述 /509
第二节	一般治疗 /510
第三节	主要药物和疗法 /511
第四节	特殊脏器受累的治疗 /515
第五节	特殊治疗 /522