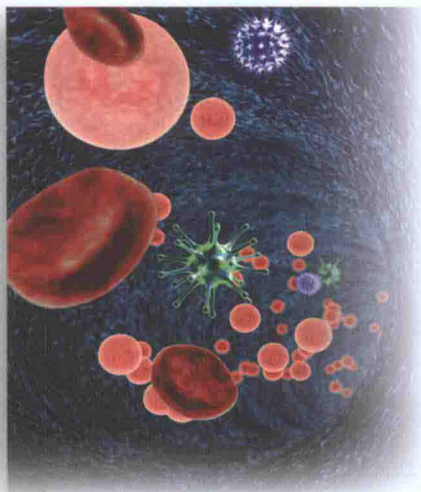




ENGSHIBING DE
XIANDAI JIANYAN ZHENDUAN YU LINCHUANG

风湿病的现代检验诊断与临床

主编 武幸福 张云燕
安园 何浩明



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
安徽大学出版社

风湿病的现代检验诊断与临床

主 编 武幸福 张云燕
安 园 何浩明



北京师范大学出版集团
BEIJING NORMAL UNIVERSITY PUBLISHING GROUP
安徽大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

风湿病的现代检验诊断与临床/武幸福等主编. —合肥:安徽大学出版社, 2018. 11

ISBN 978-7-5664-1669-8

I. ①风… II. ①武… III. ①风湿性疾病—鉴别诊断
IV. ①R593.210.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 162878 号

风湿病的现代检验诊断与临床

主编 武幸福 张云燕
安 园 何浩明

出版发行: 北京师范大学出版集团
安徽大学出版社
(安徽省合肥市肥西路 3 号 邮编 230039)
www.bnupg.com.cn
www.ahupress.com.cn

印 刷: 安徽省人民印刷有限公司
经 销: 全国新华书店
开 本: 140mm×203mm
印 张: 6.25
字 数: 163 千字
版 次: 2018 年 11 月第 1 版
印 次: 2018 年 11 月第 1 次印刷
定 价: 36.00 元

ISBN 978-7-5664-1669-8

策划编辑: 刘中飞 武溪溪
责任编辑: 刘 贝 武溪溪
责任印制: 赵明炎

装帧设计: 李 军
美术编辑: 李 军

版权所有 侵权必究

反盗版、侵权举报电话: 0551-65106311

外埠邮购电话: 0551-65107716

本书如有印装质量问题, 请与印制管理部联系调换。

印制管理部电话: 0551-65106311

编 委 会

主 编

- | | |
|-----|---------------|
| 武幸福 | 江苏省徐州市中医院 |
| 张云燕 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 安 园 | 江苏省徐州市中医院 |
| 何浩明 | 江苏省连云港市第一人民医院 |

副主编(排名不分先后)

- | | |
|-----|-----------------|
| 徐左北 | 江苏省常州市中医院 |
| 刘健红 | 江苏省常州市第三人民医院 |
| 刘忠伦 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 刘小林 | 江苏省连云港市第二人民医院 |
| 徐同庆 | 江苏省连云港市赣榆区妇幼保健院 |
| 王 波 | 江苏省连云港市东方医院 |
| 王统伍 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 杨宏宇 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 葛成勇 | 江苏省连云港市第一人民医院 |
| 李兴华 | 江苏省连云港市第一人民医院 |

前 言

风湿病是临床上的常见病、多发病。据不完全统计,每百万人群中近百人因风湿病致残,风湿病已严重地威胁到广大人民群众的身心健康。近十多年来,科学技术的迅猛发展极大地促进和带动了医学检验技术的快速进步,同时一批新的检测技术被应用于风湿病的诊断与治疗。

众所周知,准确诊断是临床医学的重要课题,是预防和治疗疾病的关键。鉴于此,我们从风湿病的现代检验诊断技术出发,编写《风湿病的现代检验诊断与临床》一书,以供广大医务工作者在临床实践中参考。

本书分为六章,介绍了风湿病的现代检验诊断的基本理论和方法,为临床诊断提供参考指标,对指导临床实践有着重要作用。本书可供广大医务工作者在临床实践中参考,也可供高等医学院校师生参考。

在编写本书的过程中,笔者参阅了国内外文献资料,力求体现风湿病的相关实验和诊断方面的知识,为广大临床医务工作者提供一本全面的风湿病实验诊断参考书。本书能够出版得到了安徽大学出版社的大力支持,在此表示感谢。

由于编者水平有限,书中难免存在不妥之处,恳请广大读者批评指正。

编 者

2018年9月

目 录

第一章 总 论	(1)
第一节 风湿性疾病概述	(1)
第二节 风湿性疾病的分类和范畴	(3)
第三节 风湿性疾病的诊断标准	(4)
第二章 免疫学测定技术在医学免疫检验中的应用	(21)
第一节 免疫学测定技术的新进展	(21)
第二节 分子生物学在医学检验中的应用	(29)
第三节 单克隆抗体诊断技术	(34)
第三章 细胞因子的检测	(42)
第一节 T 细胞亚群	(43)
第二节 NK 细胞	(46)
第三节 K 细胞	(48)
第四节 LAK 细胞	(50)
第五节 白细胞介素-1	(52)
第六节 白细胞介素-2	(54)
第七节 可溶性白细胞介素-2 受体	(56)
第八节 白细胞介素-3	(58)

第九节	白细胞介素-4	(59)
第十节	白细胞介素-5	(61)
第十一节	白细胞介素-6	(62)
第十二节	白细胞介素-7	(65)
第十三节	白细胞介素-8	(66)
第十四节	白细胞介素-9	(69)
第十五节	白细胞介素-10	(70)
第十六节	白细胞介素-11	(71)
第十七节	白细胞介素-12	(72)
第十八节	白细胞介素-13	(74)
第十九节	白细胞介素-14	(75)
第二十节	白细胞介素-15	(76)
第二十一节	白细胞介素-16	(77)
第二十二节	白细胞介素-17	(78)
第二十三节	白细胞介素-18	(79)
第二十四节	肿瘤坏死因子	(81)
第二十五节	可溶性肿瘤坏死因子受体	(83)
第二十六节	粒细胞-集落刺激因子	(86)
第二十七节	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	(88)
第二十八节	巨噬细胞-集落刺激因子	(89)
第二十九节	肥大细胞生长因子	(91)
第三十节	促红细胞生成素	(91)
第三十一节	干扰素- γ	(93)
第三十二节	转化生长因子- β	(95)
第三十三节	黏附分子	(97)
第四章	风湿性疾病的检验诊断	(102)
第一节	类风湿因子	(102)
第二节	抗角蛋白抗体	(104)

第三节	抗环瓜氨酸肽抗体·····	(104)
第四节	抗核周因子·····	(105)
第五节	抗 RA33 抗体·····	(106)
第六节	抗 Sa 抗体 ·····	(107)
第七节	抗核抗体·····	(108)
第八节	抗 DNA 抗体 ·····	(109)
第九节	抗核小体抗体·····	(110)
第十节	抗可提取性核抗原抗体·····	(111)
第十一节	抗组蛋白抗体·····	(113)
第十二节	抗中性粒细胞胞质抗体·····	(114)
第十三节	补体·····	(115)
第十四节	免疫复合物·····	(116)
第十五节	免疫球蛋白·····	(117)
第十六节	人类白细胞抗原·····	(118)
第十七节	抗磷脂抗体·····	(119)
第十八节	抗 α -胞衬蛋白抗体 ·····	(121)
第十九节	C 反应蛋白 ·····	(122)
第二十节	抗链球菌溶血素 O ·····	(122)
第二十一节	滑液·····	(123)
第五章	风湿性疾病的影像诊断和其他特殊检查·····	(126)
第一节	X 线检查·····	(126)
第二节	计算机断层扫描·····	(128)
第三节	磁共振成像·····	(129)
第四节	放射性核素成像·····	(130)
第五节	超声检查·····	(131)
第六节	关节穿刺术·····	(132)
第七节	关节镜检查·····	(133)

第六章 风湿性疾病的检验诊断与临床	(135)
第一节 类风湿性关节炎	(135)
第二节 系统性红斑狼疮	(137)
第三节 系统性硬化病	(140)
第四节 多发性肌炎和皮肤炎	(142)
第五节 干燥综合征	(144)
第六节 混合性结缔组织病	(146)
第七节 未分化结缔组织病	(148)
第八节 白塞病	(149)
第九节 成人 Still 病	(151)
第十节 结节性多动脉炎	(153)
第十一节 韦格纳肉芽肿	(155)
第十二节 Churg-Strauss 综合征	(158)
第十三节 肺出血-肾炎综合征	(161)
第十四节 冷球蛋白血症	(162)
第十五节 川崎病	(164)
第十六节 血栓闭塞性脉管炎	(166)
第十七节 强直性脊柱炎	(167)
第十八节 骨关节炎	(170)
第十九节 风湿热	(172)
第二十节 痛风	(174)
第二十一节 结节病	(176)
第二十二节 雷诺综合征	(179)
附录一 风湿性疾病的临床检验参考值	(181)
附录二 风湿性疾病的现状和展望	(185)
参考文献	(189)

第一章 总 论

第一节 风湿性疾病概述

风湿性疾病(rheumatic disease)是指影响骨、关节及其周围软组织如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经等的一组疾病,简称风湿病。其病因可以是局限性的,也可以是全身性的或系统性的;可以是器质性的,也可以是精神性的或功能性的,包括各种关节炎在内的弥漫性结缔组织疾病(该病是风湿病的重要组成部分,但风湿病不局限于弥漫性结缔组织病)。

弥漫性结缔组织病简称结缔组织病(connective tissue disease, CTD),是风湿性疾病中的一大类,除具有风湿病的慢性病程、肌肉关节病变的特征外,尚有以下特点。

(1)CTD属于自身免疫性疾病,曾称为胶原血管病。自身免疫性疾病有器官特异性自身免疫性疾病(如慢性甲状腺炎、1型糖尿病等)和非器官特异性自身免疫性疾病两大类。CTD是非器官特异性自身免疫性疾病,自身免疫性是CTD的发病基础。自身免疫性(autoimmunity)是指淋巴细胞失去了对自身组织(抗原)的耐受性,以致淋巴细胞对自身组织产生免疫反应并导致组织损伤。自身免疫性疾病的促发因素不详。各种CTD的发病原因可能不完全相同,大致有遗传基础和环境因素中的病原体、药物、理化等

因素。其发病机制可能与淋巴细胞活化有关,活化后的 T 淋巴细胞可以分泌大量的致炎症性细胞因子,造成组织损伤,同时激活 B 淋巴细胞产生大量的抗体。

引起自身免疫反应的可能因素如下:①遗传基础。流行病学研究表明常见的风湿病如强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等,均有不同程度的遗传倾向性。基因分子水平的研究也说明这些疾病与组织相容性抗原(histocompatibility antigen, HLA)及 HLA 以外的多个基因有关。这些相关的易感性基因可调控免疫反应,并可诱发疾病,影响疾病的严重性。②病原体。沙门菌、志贺氏菌、耶尔森菌和人的基因 HLA-B27 均有非常密切的相关性,这些细菌入侵以后不仅引发感染,还通过相同的氨基酸序列发生分子模拟交叉反应而引起脊柱关节病。EB 病毒、腺病毒可抑制细胞凋亡产物的消除,诱发自身免疫反应。③隐藏的细胞表位被暴露而成为新的自身抗原。④性激素。⑤其他,如超抗原等。

(2)以血管和结缔组织慢性炎症的病理改变为基础。

(3)病变累及多个系统,如肌肉系统、骨髓系统。

(4)异质性,即不同患者对同一疾病的临床表现和预后差异甚大。

(5)对治疗糖皮质激素有一定反应。

(6)疾病多为慢性病程,逐渐累及多个器官和系统,只有早期诊断、合理治疗才能使预后良好。

(武幸福 徐左北)

第二节 风湿性疾病的分类和范畴

根据风湿性疾病的发病机制、护理及临床特点,可将其分为 10 大类,包括 200 多种疾病,如表 1-1 所示。

表 1-1 风湿性疾病的分类和范畴

风湿性疾病分类	范畴
弥漫性结缔组织病	类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、重叠综合征等
和脊柱炎相关的关节炎	强直性脊柱炎、Reiter 综合征、银屑病关节炎、未分化脊柱关节炎等
退行病变	骨关节炎(原发性、继发性)
与代谢和内分泌相关的风湿病	痛风、假性痛风综合征、免疫缺陷病等
和肿瘤相关的风湿病	原发性:滑膜炎、滑膜肉瘤等; 继发性:多发性骨髓瘤、转移瘤等
和感染相关的风湿病	反应性骨关节炎、风湿热等
神经血管疾病	神经性关节病、压迫性神经病变(周围神经受压、神经根受压)、雷诺病等
骨与软骨病变	骨质疏松、骨软化、肥大性关节病变、弥漫性原发性骨肥厚、骨炎等
非关节性风湿病	关节周围病变、椎间盘病变特发性腰痛、其他痛综合征(如精神性风湿痛等)
其他有关节症状的疾病	周期性风湿病、间接性关节积液、药物性相关风湿综合征、慢性活动性肝炎等

总体来说,风湿性疾病是一种常见病。我国不同地区流行病学调查结果表明:类风湿性关节炎发病率为 0.32%~0.36%,强直性脊柱炎发病率约为 0.25%,系统性红斑狼疮发病率约为 0.07%,原发性干燥综合征(PSS)发病率约为 0.3%,50 岁以上患

骨关节炎(OA)的概率可达 50%,痛风性关节炎患者日益增多,风湿热患者已明显减少,这说明风湿病病谱也在发生变化。

(安 园 刘健红)

第三节 风湿性疾病的诊断标准

一、1987 年美国风湿病学会(ACR)和 2009 年 ACR/欧洲风湿病防治联盟(EULAR)类风湿性关节炎的诊断标准

1. 1987 年美国风湿病学会的类风湿性关节炎诊断标准

(1)晨僵至少 1 小时,病程 ≥ 6 周。

(2)3 个或 3 个以上关节肿,病程 ≥ 6 周。

(3)腕、掌指、近端指间关节肿,病程 ≥ 6 周。

(4)对称性关节肿,病程 ≥ 6 周。

(5)皮下结节。

(6)手部 X 线征象改变(至少有骨质疏松及关节腔隙狭窄)。

(7)类风湿因子阳性(所用方法检测血清类风湿因子在正常人群中的阳性率不超过 5%)。

注:以上 7 项中有 4 项或 4 项以上阳性,即可诊断为类风湿性关节炎。

2. 2009 年 ACR/EULAR 的类风湿性关节炎诊断标准

(1)受累关节数* 分值(0~5 分)

1 个中大关节 0

2~10 个中大关节 1

1~3 个小关节 2

4~10 个小关节 3

>10 个关节且至少有 1 个小关节 5

(2)血清学抗体检测 分值(0~3 分)

类风湿因子或抗环瓜氨酸抗体均阴性 0

类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体至少 1 项为低滴度** 阳性 2

类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体至少 1 项为高滴度** 阳性 3

(3)滑膜炎持续时间 分值(0~1 分)

<6 周 0

≥6 周 1

(4)急性期反应物 分值(0~1 分)

C 反应蛋白或血沉均正常 0

C 反应蛋白或血沉增高 1

注:按上述评分标准得 6 分或 6 分以上,可诊断为类风湿性关节炎。

* 在每个域内,取患者符合条件的最高分。例如,患者有 5 个小关节受累和 4 个大关节受累,评分为 3 分。

** 低滴度定义为超过正常上限,但不高于 3 倍正常值上限;高滴度定义为滴度超过 3 倍正常上限。

二、1989 年美国风湿病学会的幼年类风湿性关节炎诊断标准

(1)发病年龄在 16 岁以下。

(2)具有一个或几个关节炎症状,表现为关节肿胀或积液,以及具备 2 种或 2 种以上体征,如关节活动受限、关节活动时疼痛或触痛及关节局部发热。

(3)病程在 6 周以上。

(4)根据起病最初 6 个月的临床表现确定临床类型。

①多关节型。受累关节为 5 个或 5 个以上。

②少关节型。受累关节为 4 个或 4 个以下。

③全身型。表现为间歇发热、类风湿皮疹、关节炎、肝脾大及淋巴结肿大。

(5)排除其他类型关节炎。

三、1982 年美国风湿病学会新修订的 SLE 诊断标准及系统性红斑狼疮国际临床协作组的 SLE 诊断标准

1. 1982 年美国风湿病学会新修订的 SLE 诊断标准

(1) 颊部红斑。遍及颊部或高出皮肤的固定性红斑,常不累及鼻、唇沟部位。

(2) 盘状红斑。隆起的红斑上覆有角质性鳞屑和毛囊栓塞,旧病灶可有皮肤萎缩性瘢痕。

(3) 光过敏。日光照射引起皮肤过敏。

(4) 口腔溃疡。口腔或鼻咽部出现无痛性溃疡。

(5) 关节炎。①非侵蚀性关节炎。②累及 2 个或 2 个以上周围关节。③关节肿痛或积液。

(6) 浆膜炎。①胸膜炎。②心包炎。

(7) 肾病变。①蛋白尿 $>0.5 \text{ g/d}$ 或 $++$ 。②细胞管型(可分为红细胞管型、白细胞管型、颗粒管型或混合型管型)。

(8) 神经系统异常。①非药物或代谢紊乱(如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱)所致的抽搐。②非药物或代谢紊乱(如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱)所致的精神病。

(9) 血液学异常。①溶血性贫血伴网织红细胞增多。②白细胞减少, $<4 \times 10^9/\text{L}$ (至少 2 次)。③淋巴细胞减少, $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ (至少 2 次)。④血小板减少, $<100 \times 10^9/\text{L}$ (药物影响除外)。

(10) 免疫学异常。①狼疮细胞阳性。②抗 dsDNA 抗体阳性。③抗 Sm 抗体阳性。④梅毒血清学试验假阳性。

(11) 抗核抗体。免疫荧光抗核抗体滴度异常或相当于该法的其他试验滴度异常,并排除药物诱导的狼疮综合征。

注:符合上述 11 项标准中 4 项或 4 项以上,可诊断为系统性红斑狼疮。

2. 系统性红斑狼疮国际临床协作组的 SLE 诊断标准

(1) 临床标准。

①急性和亚急性皮肤狼疮。

②慢性皮肤狼疮。

③口、鼻部溃疡。

④脱发。

⑤关节炎。

⑥浆膜炎。胸膜炎和心包炎。

⑦肾。尿蛋白/肌酐异常[尿蛋白/肌酐 >0.5 mg/d,或尿蛋白定量(24 h)500 mg]或红细胞管型。

⑧神经系统。癫痫发作、精神异常、多发性单神经炎、脊髓炎、外周或颅神经病变、脑炎(急性精神错乱状态)。

⑨溶血性贫血。白细胞减少, $<4 \times 10^9/L$ (至少1次);淋巴细胞减少, $<1 \times 10^9/L$ (至少1次);血小板减少, $<100 \times 10^9/L$ (至少1次)。

(2)免疫学标准。

①抗核抗体(ANA)阳性。

②抗 dsDNA 抗体高于正常值(若采用 ELISA 法,则两次测量值均应高于正常值)。

③抗 Sm 抗体阳性。

④抗磷脂抗体阳性。狼疮抗凝物阳性、梅毒试验假阳性、抗心磷脂抗体两次异常或中高滴度及抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体阳性。

⑤低补体。低 C3、低 C4、低 CH50。

⑥非溶血性贫血直接 Coombs 试验阳性。

注:①肾活检证实为狼疮肾炎,并且抗核抗体阳性或抗 dsDNA 阳性。②满足 4 项标准(临床和免疫学标准至少各 1 条)。

四、1980 年美国风湿病学会的系统性硬化症诊断标准

(1)主要指标。

近端皮肤硬化:对称性手指及掌指或跖趾近端皮肤增厚、紧

绷、肿胀,类似病变亦见于整个四肢、面部、颈部及躯干(胸、腹部)。

(2)次要指标。

①指硬化:上述皮肤改变仅限于手指。

②指端凹陷性瘢痕或指垫变薄:缺血使指端有下陷区,指垫组织变薄甚至丧失。

③双肺底部纤维化:无原发性肺病患者的双肺底部出现网状线索、结节及密度增加,亦可呈弥漫斑点状或蜂窝状,但应排除原发性肺病。

注:凡具备上述 1 项主要指标或 2 项次要指标即可诊断为系统性硬化症。

五、1982 年 Maddin 等的多发性肌炎和皮肤炎诊断标准

(1)多发性肢带肌(肩胛带肌、骨盆带肌和四肢近端肌肉)和颈前屈肌呈对称性软弱无力,有时伴有吞咽困难或呼吸肌无力。

(2)肌肉活检结果显示病变的横纹肌纤维变性、坏死、被吞噬、再生,以及单个核细胞浸润等。

(3)血清肌酶谱[肌酸激酶(CK)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、醛固酮(ALD)等]增高。

(4)肌电图显示肌原性损害。

(5)皮肤出现特征性皮疹,包括上睑紫红色斑和以眶周为中心的水肿性紫红色斑(向阳性皮疹)、掌指关节和近端指间关节伸面的红斑性鳞屑性疹(Gotttron 丘疹)、甲根皱襞毛细血管扩张性红斑或瘀点、肘膝关节伸面及上胸“V”字区鳞屑性红斑皮疹和面部皮肤异色病样改变。

注:①确诊为皮肤炎:符合前 3~4 项标准以及第 5 项标准。

②确诊为多发性肌炎:符合前 4 项标准但无第 5 项标准。③可能为皮肤炎:符合前 4 项标准中的 2 项及第 5 项标准。④可能为多发性肌炎:符合前 4 项标准中的 3 项,但无第 5 项标准。