

临床
风湿免疫性
疾病诊疗

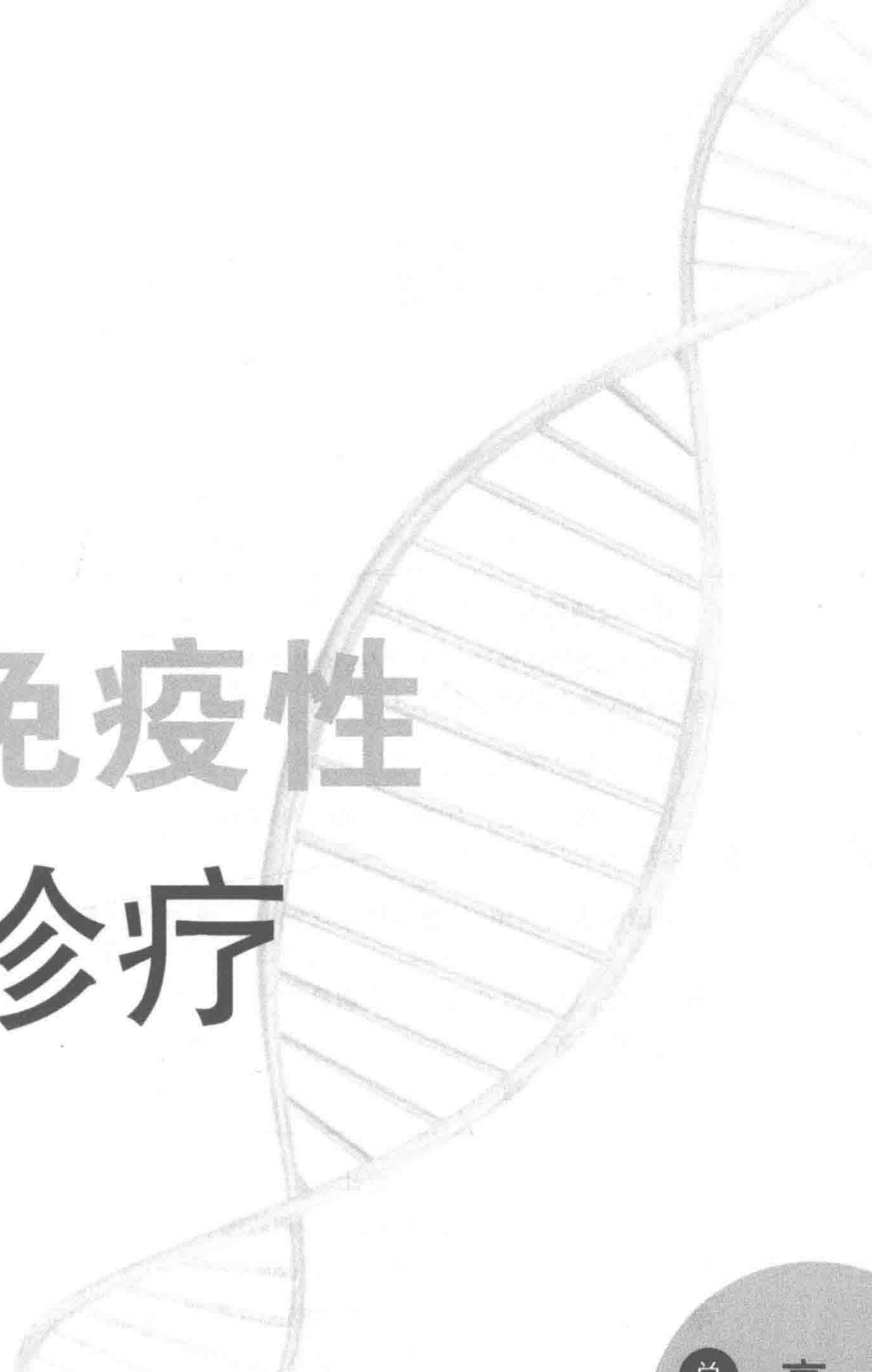
LINCHUANG
FENGSHI MIANYIXING
JIBING ZHENLIAO 

总
主
编

高
坤



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

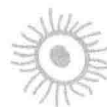


临床 风湿免疫性 疾病诊疗

LINCHUANG
FENGSHI MIANYIXING
JIBING ZHENLIAO 

总
主
编

高
坤



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

临床风湿免疫性疾病诊疗/高坤总主编. —西安:
西安交通大学出版社, 2018. 1

ISBN 978-7-5693-0426-8

I. ①临… II. ①高… III. ①风湿性疾病—免疫性疾病—诊疗 IV. ①R593. 21

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第029554号

书 名 临床风湿免疫性疾病诊疗

总 主 编 高 坤

责任编辑 田 滢

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668502 82668805 (医学分社)

(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京虎彩文化传播有限公司

开 本 889mm×1194mm 1/16 印张 28.75 字数 920千字

版次印次 2018年6月第1版 2018年6月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-5693-0426-8

定 价 198.00元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82665248 (029) 82665249

投稿热线: (029) 82668502

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究



编委会

总主编 高 坤

主 编 高 坤 王志燕 张群群
王舒莹 刘 巍 付华军

副主编 (按姓氏笔画排序)

王秋云 孙钟海 环文英 姜 丽
曹小燕 彭 娜

编 委 (按姓氏笔画排序)

王志燕 (山东省寿光市人民医院)
王秋云 (河北省迁安市中医医院)
王舒莹 (承德医学院附属医院)
付华军 (山东省威海卫人民医院)
刘 巍 (山东中医药大学)
孙钟海 (山东省威海市中医院)
张群群 (山东省寿光市人民医院)
环文英 (新疆克拉玛依市中心医院)
赵 莉 (山东省枣庄市中医医院)
姜 丽 (山东省威海市中医院)
高 坤 (甘肃省武威市天祝藏族自治县藏医院)
曹小燕 (湖北医药学院附属人民医院)
彭 娜 (湖北省宜昌市第二人民医院 三峡大学第二人民医院)
谭树聪 (东莞康华医院)



高 坤

女，汉族，2000年7月参加工作，先后在武威市天祝县县医院、天祝县藏医院工作。1995年6月毕业于甘肃中医学院临床系，大学本科学历，从事中西医临床工作16年，具有系统的中医理论专业知识及丰富的中西医临床经验。2006年在甘肃省中医院及兰大二院风湿免疫科进修学习，擅长各种风湿免疫性疾病的诊断，熟练运用中西医结合、药浴、针灸理疗等特色治疗风湿病。2014年12月取得甘肃省中医副主任医师任职资格。在国家级期刊发表论文五篇，编写国家级专业论著两部。现任中国民族医药学会风湿病分会理事，甘肃省中医药风湿病专业委员会、中西医结合风湿病专业委员会委员，甘肃省医师协会风湿免疫医师分会理事。



王 志 燕

女，1972年出生，毕业于潍坊医学院，风湿免疫学硕士学位，为中国免疫学会终身会员，任山东免疫学会风湿免疫专业委员会委员，任山东省医师协会风湿免疫学医师分会委员会委员。先后在中华医学杂志英文版、中华临床医师杂志等发表论文数篇，并获得山东省保健科技协会科学技术奖二等奖，潍坊市技术发明奖三等奖。



张 群 群

女，1983年出生，毕业于潍坊医学院风湿免疫专业，硕士学位，曾先后发表论文数篇，获得发明型专利两项，撰写的论文曾获得潍坊市和山东省进步奖。



王 舒 莹

女，主管检验师，承德市医学会、医师协会临床输血专业学术委员会委员。1992年毕业于廊坊卫校检验专业，2005年毕业于承德医学院本科，并取得学士学位。2014年在河北省血液中心进修学习。参加工作25年，曾多次获得“先进个人”荣誉称号。在国家级中文核心期刊发表论文一篇，国家级科技核心期刊发表论文四篇，科研一项，并荣获2016年承德市科技进步二等奖。从事临床输血与检验工作以来，能够熟练掌握输血检验及输血相容性检验，工作经验丰富，能够解决各种疑难问题，指导实习学生及进修人员学习。

前言

风湿免疫性疾病是一类临床上常见的多发病和疑难病,其病因复杂、病理变化多样、病情缠绵且易反复,使得该疾病在临床上很难彻底治愈,严重危害人们的身体健康,并加重患者的经济负担。近年来,随着医疗科技的迅速发展,风湿免疫病学也得到了迅速发展。风湿免疫性疾病患者得到了及时的诊断和治疗,治愈率明显提高。但随之人民对高品质生活质量的需求也不断提高,这就要求广大临床工作者不断提高自身的知识来适应这一需求。因此,我们在参阅了大量国内外相关文献资料的基础上,编写了《临床风湿免疫性疾病诊疗》一书。

全书共二十五章,第一篇为总论,分别介绍了风湿免疫性疾病的概论、病因病理、检验、分类、临床特征、常用诊断技术等基本内容。第二篇为各论,主要介绍了红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、痛风、血清阴性脊柱关节病、多发性肌炎和皮肌炎、硬皮病、混合性结缔组织病、血管炎、抗磷脂综合征、成人斯蒂尔病、自身免疫性肝病、白塞病、脂膜炎、风湿免疫性骨病、风湿热、巨细胞动脉炎与风湿性多肌痛、焦磷酸钙沉积症及感染性关节炎等风湿免疫科的常见病、多发病。其内容丰富,有较强的科学性、指导性和可操作性,可作为风湿免疫科临床医师案头的参考资料,亦可供医学院校学生使用。

由于当今医疗科技飞速发展,加之编者们学识有限,难免存在失误和不足之处,望同仁及广大读者予以批评指正。

《临床风湿免疫性疾病诊疗》编委会

2017年10月

目 录

第一篇 总 论

第一章 风湿免疫性疾病概论	(3)
第二章 风湿免疫性疾病的病因病理	(7)
第一节 病 因	(7)
第二节 病 理	(16)
第三章 风湿免疫性疾病检验	(20)
第一节 类风湿因子检验	(20)
第二节 抗核抗体的检验	(21)
第三节 抗双链 DNA 抗体检验	(30)
第四节 抗 ENA 抗体检验	(31)
第五节 抗线粒体抗体检验	(35)
第六节 抗中性粒细胞胞浆抗体检验	(36)
第七节 抗乙酰胆碱受体抗体检验	(37)
第八节 抗心磷脂抗体与 β_2 -GP ₁ 抗体检验	(38)
第九节 抗核周因子(APF)与抗角蛋白抗体(AKA)检验	(38)
第十节 抗环瓜氨酸肽抗体检验	(39)
第十一节 自身抗体检验的质量控制	(41)
第十二节 血清补体总活性检验	(43)
第十三节 单个补体成分的检验	(45)
第十四节 补体结合试验	(46)
第十五节 C _{1q} 含量检验	(48)
第十六节 补体 C ₃ 含量检验	(48)
第十七节 补体 C ₄ 含量检验	(49)
第十八节 B 因子含量检验	(49)
第十九节 补体 C ₃ 裂解产物检验	(49)
第二十节 C ₃ 肾炎因子监测	(51)

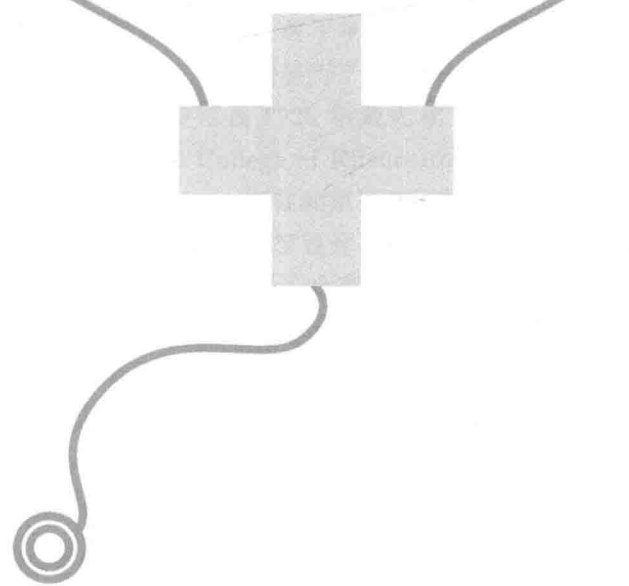
第二十一节 补体溶解免疫复合物(IC)活性及抑制 IC 沉淀的活性检测	(51)
第二十二节 补体检验的应用	(52)
第四章 风湿病的分类	(53)
第五章 风湿病的临床特征	(58)
第一节 发 热	(58)
第二节 皮肤黏膜表现	(59)
第三节 雷诺现象	(65)
第四节 肌肉表现	(67)
第五节 关节痛、颈肩痛、腰背痛、足跟痛.....	(68)
第六节 眼部表现	(70)
第六章 常用诊断技术	(73)
第一节 体格检查	(73)
第二节 实验室诊断	(81)
第三节 超声诊断	(84)
第四节 影像学检查	(90)
第五节 关节镜检查及滑液分析	(97)

第二篇 各 论

第七章 红斑狼疮.....	(109)
第一节 系统性红斑狼疮.....	(109)
第二节 药物性狼疮.....	(135)
第三节 狼疮性肾炎.....	(137)
第四节 神经精神性狼疮.....	(139)
第八章 类风湿性关节炎.....	(146)
第九章 干燥综合征.....	(175)
第十章 痛 风.....	(189)
第十一章 血清阴性脊柱关节病.....	(218)
第一节 强直性脊柱炎.....	(218)
第二节 银屑病关节炎.....	(245)
第三节 反应性关节炎.....	(251)
第四节 肠病性关节炎.....	(257)
第五节 未分化脊柱关节病.....	(264)
第十二章 多发性肌炎和皮肌炎.....	(271)
第十三章 硬皮病.....	(282)
第十四章 混合性结缔组织病.....	(293)

第十五章 血管炎	(303)
第一节 大动脉炎	(303)
第二节 结节性多动脉炎	(307)
第三节 过敏性紫癜	(310)
第四节 川崎病	(313)
第五节 显微镜下多动脉炎	(318)
第六节 变异肉芽肿性血管炎	(322)
第七节 韦格纳肉芽肿	(324)
第十六章 抗磷脂综合征	(333)
第十七章 成人斯蒂尔病	(344)
第十八章 自身免疫性肝病	(354)
第一节 自身免疫性肝炎	(354)
第二节 原发性硬化性胆管炎	(363)
第三节 原发性胆汁性肝硬化	(369)
第十九章 白塞病	(378)
第二十章 脂膜炎	(385)
第一节 结节性脂膜炎	(385)
第二节 结节性液化性脂膜炎	(389)
第三节 游走性结节性脂膜炎	(390)
第二十一章 风湿免疫性骨病	(391)
第一节 骨性关节炎	(391)
第二节 大骨节病	(401)
第三节 骨质疏松症	(403)
第四节 骨坏死	(412)
第二十二章 风湿热	(423)
第二十三章 巨细胞动脉炎与风湿性多肌痛	(437)
第二十四章 焦磷酸钙沉积症	(442)
第二十五章 感染性关节炎	(444)
第一节 莱姆病	(444)
第二节 细菌性关节炎	(446)
第三节 病毒性关节炎	(449)
第四节 结核性关节炎	(450)
参考文献	(453)

第一篇
总论



第一章 风湿免疫性疾病概论

风湿性疾病是泛指影响骨、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,其发病原因可以是感染性的(如莱姆病、淋球菌性关节炎等),免疫性的(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等),代谢性的(如痛风等结晶性关节炎),内分泌性的(如肢端肥大症、甲状旁腺功能亢进等),亦或退化性的(如骨关节炎等)等。风湿性疾病可以是周身性或系统性(几乎所有结缔组织病)。也可以是局限性的(如肩周炎或某一滑囊炎);可以是器质性的。也可以是精神性的或功能性的。

风湿病作为一种体能性疾病可能是与人类俱在的,考古学家发现上古冰河时代人类脊椎骨化石有关节炎征象。而人类对风湿病的认识,则是在与风湿病斗争中,经历了反复失败和痛苦,逐渐积累经验,去粗取精,由浅入深,成为现今的风湿病学科,这个过程经历了几千年。

风湿病学在各国的发展历史不同。美国在 1928 年最先成立美国控制风湿性疾病委员会,以后至 1988 年改为美国风湿病学学会(American College of Rheumatology, ACR)。而前苏联的风湿病研究所成立于 1958 年。我国风湿病学起步较晚,1982 年在北京召开了第一次全国风湿病学术会议,就我国风湿病状况进行了学术探讨和经验交流。1985 年在南宁召开了第二次全国学术会议,并成立中华医学会风湿病学会。近 20 年来,我国风湿病学发展较快,取得了卓有成效的成绩。

风湿病学国际组织——国际抗风湿联盟(International League Against Rheumatism, ILAR);其前身是成立于 1925 年(巴黎)的国际风湿病委员会,3 年后改称国际抗风湿联盟,由 60 个国家的风湿病学术团体组成,下属 3 个地区性联盟,即欧洲与非洲抗风湿病联盟(EULAR),美洲抗风湿病联盟(PAN-LAR)和亚洲太平洋地区抗风湿病联盟(APLAR)。我国中华医学会风湿病学会参加了 APLAR。它是为解除风湿患者痛苦与促进风湿病学发展而成立的,组办一系列国际学术年会,促进了学术繁荣昌盛。

一、风湿性疾病的临床特点

风湿性疾病已达百余种,临床特点不可能是统一的。下面简述主要风湿病的一些较为共同的特点。

(一)与感染的关联

很多慢性炎性风湿性疾病包括弥漫性结缔组织疾病病因不明,但普遍认为感染仍可能是重要的发病因素。莱姆病与螺旋体,风湿热与 A 组 β -溶血性链球菌,莱特尔综合征与很多肠道泌尿道感染菌间的联系,都是明显的例子。感染可直接引起组织(关节)炎症如化脓性关节炎、支原体关节炎等,但病程多呈急性,这是一类。第二类感染引起机体对病原体或其持续产生的抗原发生免疫反应,多由免疫复合物介导引起骨关节肌肉炎症,如病毒性乙型肝炎与结节性多动脉炎。第三类感染后机体对病原体的特异免疫反应与自身抗原起交叉反应,风湿热及很多反应性关节炎皆属此类。第四类感染后发生器官特异性免疫反应并与自身抗原起交叉免疫反应,实际上是第三类的延伸,类风湿关节炎可能属此类。以上 4 种感染后反应不是决然分隔的,在一疾病中不只一种反应起作用是完全可能的,也或可解释不同疾病在不同阶段可有不同的临床表现。

(二)与遗传的关联

很多风湿性疾病特别是结缔组织病都发生于一定的遗传背景人群中,遗传与患者的易感性与疾病表达密切相关。强直性脊柱炎大多发生于 HLA-B27 阳性人群中是一明显例子。表 1-1 列举其他结缔组织病与 HLA 的关联,这些遗传学的研究可以帮助诊断。第二可有一定的预后意义。例如类风湿关节炎与 DR4 关联较高,但 DR4 并非单一特异的而是具有不同亚型。其中某些亚型阳性者皆预示病情严重,类风湿结节及关节外表现发生率高,骨侵蚀发生较早。第三对研究发病机制提供线索。例如类风湿关节炎患者皆在其第三高变异区有一共同或相似的氨基酸序列,被称为“类风湿关节炎易感序列”。

表 1-1 结缔组织病与 HLA 的关联

疾病	HLA 的关联类
风湿性关节炎	DR4, DR1
系统性红斑狼疮	B8, DR2, DR3, DQB1, DQA1
原发性干燥综合征	DR3, DRW52
多发肌炎	DR3
硬皮病	DR1, DR5

(三)异质性疾病

很多风湿性疾病尤其结缔组织病皆是一异质性疾病,换言之,都存在不同的亚型。由于引起发病的病因不同,患者的遗传素质不同,因之很可能发病机理过程也不完全相同,从而临床表现的病程、轻重、类型,甚或治疗反应也不尽相同。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮皆有不同亚型,这在有关章节中将分别论述。异质性疾病提示临床医生处理这些疾病,无论在诊断、治疗上都不应该是千篇一律的。风湿病学的发展方向应是区分不同亚型。

(四)病程

结缔组织病大多呈慢性、反复发作、进行性的病程,最终导致致残或死亡。英国的统计资料表明,类风湿关节炎 2 年时 50% 患者有骨侵蚀,5 年时达 75%,20 年时几乎无 1 例不发生骨侵蚀。因而国外描述结缔组织病转归时,称之为 5“D”,即残疾,痛苦,死亡,经济损失及药物中毒。由此引申出以下认识:①早期诊断及早期治疗的重要性已成为人们的共识。治疗晚不仅已形成的骨关节或脏器损伤难以逆转,而且就自身免疫病而言,免疫发病机理在病的早期最活跃,治疗药物或可发挥最大效益,而在后期即便是同一药物,作用就有限了。②对所有的结缔组织病而言,治疗和用药都将是长期的。狼疮肾炎病情控制后,激素和/或免疫抑制应持续用多久,一般认为至少维持 3 年。结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿,肾上腺皮质激素并用免疫抑制剂治疗,即或获临床缓解,联合疗法也还应继续维持 2~3 年。风湿热病情控制后,长效青霉素注射防止复发,需坚持很长时间。类风湿关节炎或许应终身用药。

二、风湿性疾病的诊断

尽管近年来医学有多方面的进展(检验、影像等)。风湿性疾病的诊断仍主要有赖于临床医生对风湿性疾病基本知识的掌握,从而引发正确的思维、分析和鉴别。如因有关节痛、类风湿因子“阳性”,就给予诊断类风湿关节炎,这是缺乏思考分析的。

(一)疾病的分类标准

为明确某一风湿性疾病,国际上常采用不同疾病的分类标准。任何标准皆有其敏感性及特异性。如敏感性及特异性皆为 100%,分类标准当可称为诊断标准,但事实上无一标准如此,因之,虽然分类标准不能说全无诊断意义,但不能决然认为符合该标准者即是该病,不符合该标准者即不是该病。任何标准皆有假阳性及假阴性。因之医生的鉴别及判断应是占第一位的。

(二) 风湿病与关节痛

风湿病中关节痛很多见,而关节痛的鉴别诊断是经常面临的问题,鉴别要注意以下几点:①关节痛始发年龄:老年人多考虑骨关节炎、巨细胞动脉炎;类风湿关节炎多发于中年人;强直性脊柱炎 45 岁以上者少见。②性别:系统性红斑狼疮多为年轻育龄妇女,而强直性脊柱炎多见青年男性。③关节痛起病的急缓:痛风常是突然发生,疼痛剧烈,类风湿关节炎起病缓进,疼痛可耐受。④疼痛部位:类风湿关节炎多影响腕、掌指、近端指间关节及跖趾关节等,银屑病关节炎则可累及远端指间关节。⑤关节痛或肿是单关节抑或多关节:单关节炎最多见于结晶性关节炎及感染性关节炎,而类风湿关节炎即或早期呈单关节炎,但随疾病进展可发展多关节炎。⑥关节痛或关节炎是否对称:痛风、感染性关节炎多为不对称,而类风湿关节炎则大多数为对称性的。⑦关节痛的演变:风湿热可有有关节肿痛,但极少引起骨质的破坏,类风湿关节炎则反之,随着病情变化很容易导致关节骨质的破坏。⑧关节痛的原因:很多关节痛不一定即由关节本身引起,尤其是病久而关节仍无异常,应考虑引起关节痛的“非关节”原因,问病史时不宜忽略,如有无口、眼干燥等,有性病史患者往往隐瞒,而关节痛或正由于此。

(三) 体格检查

询问病史获得初步诊断印象后,体格检查时应注意与诊断有关的体征,如有肿胀是软组织肿,积液肿,或骨肥厚实体性肿(如赫伯登结节)。关节有无压痛,压痛程度如何。关节有无畸形,骨摩擦感以及关节活动度等。有些体征对诊断是有帮助的。如皮肤银屑病、蝶形红斑、眶周水肿和淡紫色上眼睑皮疹、皮肤绷紧发硬、昼隐夜现的充血性皮疹、痛风石、口腔和生殖器溃疡等,可分别提示银屑病、红斑狼疮、皮炎、硬皮病、成人斯蒂尔病、痛风及白塞病等。值得强调的是体格检查应是全面而细致的,如仅问病作诊,不作查体,很可能遗漏重要的体征,更不用说很多风湿性疾病都可影响及心、肺、肝、肾等重要器官了。

(四) 实验室检查

为了诊断及了解病情活动性,有时需作实验室检查,但检查结果一定与前述病史、体格检查结合起来考虑,而不能只随检查结果来诊断。每项也有其敏感性及其特异性,都不可能是 100% 的,更何况检查方法如何,结果报告有无错误,都不可盲然置信。实验室检查也不是多多益善,例如典型的强直性脊柱炎不需要查 HLA-B27,但对不明显的病例,可作 HLA-B27,以提供参考价值。

(五) 放射学检查

对很多风湿性疾病特别是关节炎、脊柱炎患者,是完全必要的。这不只是为了观察骨关节有无器质性损伤,严重程度如何,有助诊断和治疗的判断,而且是重要的病情随访指标。评价类风湿关节炎治疗的效果,这是很重要的一项。一般来说磁共振较 CT 敏感,可看到更微细的病变,CT 又较普通 X 线片敏感。类风湿关节炎多关节受累,常拍摄手、足 X 线片,协助诊断。

(六) 组织病理学检查

多数慢性风湿性疾病侵犯多系统,经上述检查如诊断仍不能明确时,可作组织病理学检查。活检材料可取之于滑膜、唾液腺、骨、血管、肌肉、肾等,很有帮助。取活检时应注意取材的位置、活检材料是否充分、取材时病史已有多久、治疗影响如何等。

三、风湿性疾病的治疗

由于风湿性疾病大多为慢性,涉及多系统,因而治疗理应是多方面的。更由于风湿性疾病多数影响骨关节,如何防止骨关节破坏,关节功能减退以及畸形,如何保持患者最大生活、劳动和工作能力,应是所有治疗的共同目的。为了取得很好的治疗效果。特别是在很多风湿性疾病尚无特效治疗的情况下,强调早期诊断,早期治疗,已为人们所共识。风湿性疾病的药物治疗大致可分为特异性治疗(如抗生素治疗某些感染性关节炎),缓解性或改变病情治疗(如秋水仙碱治疗痛风,慢作用药用于类风湿关节炎),对症治疗(如非甾体抗炎药)和预防治疗(如长效青霉素用于风湿热,别嘌呤醇用于痛风)。对多数风湿性疾病皆须

综合治疗,如药物治疗与物理治疗,外科治疗、康复治疗、心理治疗等多种综合治疗。对于结缔组织疾病,因患者大多需长期甚至终身服药,如何发挥药物的治疗或维持抑制病情的有利作用,而减少药物的毒性或其他不良反应,是医生用药的“艺术”,值得经常注意。

(王志燕)

第二章 风湿免疫性疾病的病因病理

第一节 病因

风湿病确切的病因至今尚未肯定,随着医学研究的不断发展,研究者发现某些因素与风湿病的发生存在很大的相关性,疾病的发生可能由一个主要因素引发,也可能是多个因素相互作用的结果,因此风湿病的病因仍需要进一步的探索和论证。

一、遗传因素

随着人类基因组研究的进展,基因与疾病的关系日益引起人们的兴趣和关注。大量流行病学资料表明风湿病是一种具有遗传背景的疾病,并且多种基因与其发病相关。虽然目前的研究仍不能明确特定的基因与风湿病多样的临床表型的相关性,但是随着研究的进一步深入,某些基因与风湿类疾病的相关性已逐渐被发现,并正在进一步研究之中。

(一)主要组织相容性复合体(MHC)

人类的 MHC 通常称为 HLA(人类白细胞抗原),其基因位于第 6 对染色体的短臂上,所有 HLA 的基因分成三类:Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类基因。20 世纪 70 年代 MHCⅡ类抗原与类风湿关节炎(RA)相关性首次被报道,人们意识到类风湿关节炎甚至风湿类疾病可能与遗传因素有关,从而揭开了人们对风湿病遗传因素探讨的序幕。

1. HLAⅡ类基因

HLAⅡ类基因在复合体中位于近着丝点一端,结构最为复杂,典型的Ⅱ类基因由 DP、DQ、DR 三个亚区组成,20 世纪 90 年代初人们又发现了一种非典型的 HLAⅡ类基因即 HLA-DM。目前关于 HLAⅡ类基因与风湿病的关系报道最多且研究也较为深入。因此本节就目前研究的焦点加以介绍。

(1)HLA-DR:1976 年 Stastny 首次报道了人类白细胞抗原 HLA-DR4 基因与类风湿关节炎(RA)发病的相关性。30 余年来,HLA-DR 在 RA 相关基因的研究中取得了突破性的进展,成为 RA 遗传因素研究中不可缺少的一部分。大量研究发现,RA 发病与 HLA-DR4、HLA-DR1、HLA-DR10 等相关,以 HLA-DR4 占多数。采用聚合酶链反应(PCR)技术及序列特异性寡核苷酸探针(SSOP)斑点杂交技术,将 HLA-DR4 分为不同的临床亚型,如 DRB1 * 0401-DRB1 * 0414 等。各亚型在 RA 易感性方面所起的作用不同。与 RA 易感性相关的 DR4 亚型有 DRB1 * 0401(Dw4)、DRB1 * 0404、DRB1 * 0405(Dw15)、DRB1 * 0408。这些等位基因均在 DRB1 链的第 3 超变区(HVR3)第 70~74 位编码一段高度保守的氨基酸序列。这段保守序列也同样被 RA 相关的其他等位基因如 DR1(* 0101、* 0102)、DR6、Dw16(* 1402)和 DR10(* 1001)所编码。这些由不同基因编码的共同表位 QKRAA、QRRRA、RRRAA(Q:谷氨酰胺;风湿免疫疾病的诊断与治疗;K.赖氨酸;R.精氨酸;A.丙氨酸)成为了“共同表位学说”的理论基础,为 RA 的易感性提供了一种解释即:共同表位的氨基酸残基恰好位于 HLAⅡ类分子抗原结合槽的 d 螺旋部位,这些氨基酸具有与共同

抗原结合的特性,可与致关节炎抗原肽结合,并将其呈递给 T 细胞,从而导致 RA 发病。

此外,HLA-DR 与 RA 病情存在着一定的联系,HLA-DR 阳性患者在晨僵时间、关节肿胀和压痛数以及 X 线破坏程度均较阴性患者严重。2000 年, Schellekens 等在 1998 年 Schellekens 等和 Girbal-Neuhaus 等的研究基础上[即瓜氨酸是 RA 患者血清中抗聚角蛋白微丝蛋白(filaggrin)相关抗体识别的主要组成性抗原决定簇成分]合成了环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP),并采用环瓜氨酸肽为抗原基质用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 RA 患者血清中的抗环瓜氨酸肽抗体,敏感性和特异性均有明显提高。Van Galen 等研究发现抗 CCP 抗体与 RA 的 HLA II 易感基因有相关性,特别是含“共同表位”的 HLA-DRB1,并预示着疾病的严重度。因此抗 CCP 不但是诊断 RA 的新一代血清学指标,而且成为研究 HLA II 与 RA 相关性的桥梁。

Reinertsen 等首次发现在白人 SLE 患者中,HLA-DR2 和 HLA-DR3 各自的频率增加,同时发现 DQ1 和 DR52 频率增加,前者与 HLA-DR2 和 HLA-DR6 连锁不平衡,后者与 HLA-DR3、DR5 和 DR6 连锁不平衡。Kameda 等发现 HLA-DR2 频率在日本 SLE 患者中增加,进一步研究发现,增加 SLE 危险性的特异性 HLA 单倍体为 HLA-DRB1 * 1501, DQA1 * 0102, DQB1 * 0602。日本患者最常见的 DR2 单倍体 DRB1 * 1502 和 DQB1 * 0601 与 SLE 不相关。在中国 SLE 患者中,DRB * 1501 和 DQB * 0602 单倍体频率增加。此外,SLE 的临床表现和一定的自身抗体相关,在某些情况下,自身抗体可能直接参与病理过程。而且,HLA 分子是免疫应答基因的产物,参与 T 细胞依赖的抗原特异性免疫反应。所以,特异 HLA 等位基因和某一自身抗体的相关性强于和 SLE 本身的相关性。Griffing 等首次报道 HLA-DR3 和微孔滤过分析法检测的抗 ds-DNA 抗体强相关。有学者亦通过聚合酶链反应序列特异寡核苷酸探针杂交(PCR-SSOPH)检测技术证实 DRB1 * 1601 与抗 ds-DNA 负相关,DRB3 * 0202 与 ANA 正相关,DRB3 * 0301 与抗 ds-DNA 负相关。这为 SLE 发病的遗传因素提供了证据。

HLA-DR 与多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)发病关系的报道也日益增多。有学者采用特异性引物聚合酶链式(PCR-SSP)反应测定 PM/DM 患者与正常人的 HLA-DR2、DRB1 * 0301 的基因频率后,结果显示 PM/DM、PM、DM 各组患者 HLA-DR2 基因频率较正常人有明显的降低,提示 HLA-DR2 可能是 PM/DM 的保护基因,与 Arnett 等的研究结果一致。

(2) HLA-DQ: DQ 由 DQA1 和 DQB1 所编码,其基因已在许多人群中被证实和 DR4 或 DR1 存在连锁关系,并被证实与 RA 相关。部分 DQ 基因亚型不仅通过与 DR 连锁增强 RA 的易感性,其单独存在亦是 RA 的易感危险基因。在独立性方面,目前较为认同的有 DQ4(DQB1 * 04)基因。国内研究显示 DQ4 是 RA 的易感基因,并且独立于 DR。Seidl 等报道在日耳曼民族人群中 HLA-DQ3 和 HLA-DQ5(DQB1 * 0501/DQA1 * 0301)与 RA 相关,且 DQ3 比 DQ5 更具易感性。荷兰人群中 DQ3/3 纯合子者有患 RA 的高度危险,而 HLA-DRB1 的某些亚型如 * 0402 抗原的 70—74 位氨基酸序列 DERAA(D.天冬氨酸、E.谷氨酸)在 DQ5 阳性的个体中有保护作用,在 DQ3 阳性个体中可降低 RA 的活动性。Turesson 等利用免疫组织化学研究发现在具有关节外表现的 RA 患者的肌肉组织毛细血管中 HLA-DQ 分子表达增多,且与 IgM 型类风湿因子呈正相关,而具有关节外表现的 RA 患者较无关节外表现的 RA 患者和一般人群的心血管事件发生率明显增高,提示 DQ 与 RA 的病情轻重有关。

HLA-DQ 与系统性红斑狼疮的相关性由 Davies 等首次报告,随后各地区、各种族广泛开展了流行病学调查。1995 年潘星华等首次报告中国汉族人 SLE 易感性与 HLA-DQA1 * 0101、HLA-DQA1 * 0401 相关联,HLA-DQA1 * 0501 和 HLA-DQA1 * 0601 有遗传抵抗作用。Reed 等的研究表明,在白种人、美国黑人和美裔西班牙人中的 PM/DM 患者 DQA1 * 0501 阳性率分别为 87%、92%和 96%,远远高于健康人的 33%、28%和 46%。其后臧松等的研究结果与此一致,说明 HLA-DQA1 * 0501 基因可能是肌炎致病的一个易感基因。

(3) HLA-DM: HLA-DM 基因是 HLA-D 区的一种非典型 HLA II 类基因,它分为 DMA 和 DMB 两个亚区,已确认 DMA 有 4 个等位基因(DMA * 0101~0104),DMB 有 5 个等位基因(DMB * 0101~0105)。DMA 和 DMB 分别编码旺链和 8 链组成异二聚体,此即 DM 分子,是一种新的非典型 HLA II 类分子。它