

风湿免疫疾病的 诊断与治疗

主 编 刘东霞



Herland
disc

中国医药出版社



吉林科学技术出版社

风湿免疫疾病的诊断与治疗

主 编 刘东霞

图书在版编目(CIP)数据

风湿免疫疾病的诊断与治疗 / 刘东霞等主编. — 长春: 吉林科学技术出版社, 2018.5
ISBN 978-7-5578-4398-4

I. ①风… II. ①刘… 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 105798 号

风湿免疫疾病的诊断与治疗

主 编 刘东霞
出 版 人 李 梁
责任编辑 孟 波 杨超然
封面设计 兰孟妮
制 版 李丹阳
开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 625 千字
印 张 26.25
印 数 1-2000 册
版 次 2018 年 5 月 1 版
印 次 2018 年 5 月 1 次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街 4646 号
邮 编 130021

发行部电话 / 传真 0431-85635177 85651759 85651628
85677817 85600611 85670016

储运部电话 0431-84612872

编辑部电话 0431-85642539

网 址 www.jlstp.net

印 刷 北京中献拓方科技发展有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-4398-4

定 价 88.00 元

如有印装质量问题可寄出版社调换

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85635185

个人介绍



刘东霞，女，37岁，医学博士，现任山东大学附属省立医院风湿免疫科主治医师，2010年毕业于山东大学医学院。2007年于英国牛津大学 John Radcliffe 医院联合培养两年。毕业后一直从事风湿免疫病临床、教学及科研工作，对系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、干燥综合征、血管炎病、多肌炎/皮肌炎、硬皮病、骨性关节炎、成人 Still 病等风湿免疫病和骨关节疾病的诊断和治疗积累了丰富的临床经验。参与省部级课题3项，参编著作1部，在国内外核心期刊发表文章多篇。

前 言

风湿免疫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。我国有超过 5000 万人患有关节炎或其他风湿性疾病，当前，社会存在一些虚假广告和缺乏科学性的信息，严重影响患者的生命健康。近年来，随着医疗科技的迅速发展，风湿免疫病学得到了迅速发展，风湿免疫病患者得到了及时的诊断和治疗，治愈率明显提高。为适应临床和学科发展的需要，编者在参阅了近年来大量相关文献资料的基础上，结合多年的临床工作经验，编写了《风湿免疫疾病的诊断与治疗》一书。

全书共分为二十七章，详细介绍了风湿病总论、风湿病与免疫、风湿免疫病的实验室检测、关节检查法、关节镜检查及滑膜活检、类风湿关节炎等方面的内容。本书从临床诊疗实用需求出发，简要概述了风湿免疫科相关疾病的发病机制、主要临床表现和诊断要点、治疗原则和治疗方案，内容丰富，层次清楚，重点突出，图文并茂，是工作在临床第一线的广大医师必不可少的参考书。

由于编者水平有限，又加之时间仓促，书中难免会有失误与不足之处，恳请各位读者予以批评指正。

目 录

第一章	风湿病总论	1
第二章	风湿病与免疫	9
第三章	风湿免疫病的实验室检测	53
第一节	概述	53
第二节	自身抗体的特点及实验室检测	53
第三节	风湿免疫病常见自身抗体的检测及临床应用	55
第四节	风湿免疫病的其他实验室检测及临床应用	69
第四章	关节检查法	72
第一节	手部关节检查	72
第二节	腕和腕关节检查	73
第三节	肘关节检查	75
第四节	肩关节检查	75
第五节	髋关节检查	77
第六节	膝关节检查	79
第七节	踝关节及足的检查	82
第八节	骶髂关节检查	83
第九节	颈部检查	84
第十节	脊柱检查	85
第五章	关节镜检查及滑膜活检	88
第一节	关节镜检查	88
第二节	滑膜活检	93
第六章	类风湿关节炎	99
第七章	系统性红斑狼疮及相关综合征	114
第一节	系统性红斑狼疮	114
第二节	亚急性皮肤型红斑狼疮	130
第三节	狼疮性肾炎	133
第四节	药物性狼疮	135
第八章	抗磷脂综合征	139
第九章	血清阴性脊柱关节病	146
第十章	嗜酸粒细胞增多症和嗜酸粒细胞增多综合征	151
第一节	临床诊断的要点	151
第二节	末梢血嗜酸粒细胞增多原因一览	152
第三节	HES 的治疗	155
第十一章	感染性关节炎	157
第一节	细菌性关节炎	157
第二节	结核性关节炎	160
第三节	病毒性关节炎	162
第四节	真菌性关节炎	164
第五节	莱姆病	170

第十二章 晶体关节病	176
第一节 痛风	176
第二节 焦磷酸钙沉积病	179
第三节 碱性磷酸钙结晶沉积病	190
第四节 假性痛风	197
第十三章 硬皮病	199
第一节 系统性硬化病	199
第二节 局灶性硬皮病	203
第三节 嗜酸粒细胞性筋膜炎	205
第四节 硬皮病肾危象	206
第十四章 多发性肌炎和皮肌炎	209
第十五章 特发性炎症性肌病	214
第十六章 干燥综合征	217
第十七章 血管炎	229
第一节 血管炎概论	229
第二节 大动脉炎	235
第三节 巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛	243
第四节 结节性多动脉炎	250
第五节 韦格纳肉芽肿	255
第六节 变应性肉芽肿性血管炎	261
第七节 显微镜下多血管炎	268
第八节 川崎病	272
第九节 过敏性紫癜	283
第十节 冷球蛋白血症血管炎	289
第十一节 皮肤白细胞破碎性血管炎	296
第十二节 Cogan 综合征	298
第十八章 贝赫切特综合征	303
第十九章 成人斯蒂尔病	313
第二十章 骨与软骨疾病	316
第一节 骨关节炎	316
第二节 复发性多软骨炎	329
第三节 骨质疏松症	337
第四节 缺血性骨坏死	343
第五节 增生性骨关节病	345
第六节 强直性脊柱炎	346
第七节 未分化脊柱关节炎	353
第二十一章 结节病	361
第二十二章 脂膜炎	369
第一节 结节性脂膜炎	369
第二节 结节性液化性脂膜炎	372
第三节 游走性结节性脂膜炎	374
第二十三章 血友病性关节炎	376
第二十四章 混合性结缔组织病	380
第二十五章 风湿热	388

第二十六章 自身免疫性肝病.....	394
第一节 自身免疫性肝炎.....	394
第二节 自身免疫性硬化性胆管炎.....	396
第三节 原发性胆汁性肝硬化.....	400
第二十七章 纤维肌痛综合征.....	410

第一章 风湿病总论

风湿性疾病 (theumatic diseases) 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。其病因可以是感染性、免疫性、代谢性、内分泌性、退行性、地理环境性、遗传性、肿瘤性等。随着社会发展、卫生水平的提高和生活方式的改变，链球菌感染相关的风湿热已明显减少，而骨关节炎 (osteoarthritis, OA)、痛风性关节炎的发病率呈上升趋势。风湿性疾病的发病率高，有一定的致残率，危害人类健康的同时给社会和家庭带来了沉重的经济负担。

一、风湿性疾病的范畴和分类

风湿性疾病的病因和发病机制复杂多样，部分疾病的确切病因尚未明确，至今尚无完善的分类。目前临床较为常用的分类方法仍在沿用 1983 年美国风湿病协会 (ARA) 所制定的分类方法，根据其发病机制、病理和临床特点，将风湿性疾病分为 10 大类。表 1-1 列举了上述分类方法和常见疾病。

表 1-1 风湿性疾病的范畴和分类

1. 弥漫性结缔组织病	类风湿关节炎、红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、重叠综合征、血管炎病等
2. 脊柱关节病	强直性脊柱炎、反应性关节炎、炎性肠病性关节炎、银屑病关节炎、未分化脊柱关节病等
3. 退行性变	骨关节炎 (原发性，继发性)
4. 与代谢和内分泌相关的风湿病	痛风、假性痛风、马方综合征、免疫缺陷病等
5. 和感染相关的风湿病	反应性关节炎、风湿热等
6. 肿瘤相关的风湿病	A. 原发性 (滑膜瘤、滑膜肉瘤等); B. 继发性 (多发性骨髓瘤、转移瘤等)
7. 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、神经根受压等)、雷诺病等
8. 骨与软骨病变	骨质疏松、骨软化、肥大性骨关节病、弥漫性原发性骨肥厚、骨炎等
9. 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 (如精神性风湿病) 等
10. 其他有关节症状的疾病	周期性风湿病、间歇性关节积液、药物相关的风湿综合征、慢性活动性肝炎等

风湿学科在中国还是一门较新兴的学科，随着疾病研究的深入，其分类和诊断标准仍在逐步更新和完善。2012 年对 1994 年 Chapel Hill 血管炎的分类方法进行了改进。一方面是在大

血管炎、中血管炎、小血管炎分类以外，增加了变异性血管炎、单器官性血管炎、与系统性疾病相关的血管炎及与可能的病因相关的血管炎等四大类。另一方面则将某些以人名命名的疾病更名为基于疾病特点或病因的命名，如韦格纳肉芽肿更名为肉芽肿性多血管炎 (GPA)，Churg-Strauss 综合征更名为嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (ECPA)。

二、病理

风湿病的病理改变有炎症性反应及非炎症性病变，不同的疾病其病变主要出现在不同靶组织，如表 1-2 所示，由此而构成其特异的临床症状。炎症性反应除痛风性关节炎是因尿酸盐结晶所导致外，其余的大部分因免疫反应引起，后者表现为局部组织出现大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润和聚集。血管病变是风湿病的另一常见的共同病理改变，亦以血管壁的炎症为主，造成血管壁的增厚、管腔狭窄，使局部组织器官缺血，弥漫性结缔组织病的广泛损害和临床表现与此有关。

表 1-2 风湿性疾病的病理特点

病名	靶器官病变	
	炎症性	非炎症性
骨关节炎		关节软骨变性
系统性硬化症		皮下纤维组织增生
类风湿关节炎	滑膜炎	
强直性脊柱炎	附着点炎	
干燥综合征	唾液腺炎、泪腺炎	
多发性肌炎 / 皮肌炎	肌炎	
系统性红斑狼疮	小血管炎	
血管炎病	不同大小的动、静脉炎	
痛风	关节腔炎症	

三、病史采集和体格检查

风湿性疾病涉及多学科、多系统和多脏器，其正确的诊断有赖于详尽的病史采集、仔细的体格检查以及相应的辅助检查。

发病年龄、性别、家族史对诊断具有参考价值，如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 多见于育龄女性；强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 多见于青年男性，部分有家族史；OA 多见于中老年患者。症状的询问上，除了骨、关节和肌肉疼痛这些最常见的症状外，肌肉骨骼系统以外的症状也一定要询问，如脱发、光过敏、雷诺现象、口腔外阴溃疡、口眼干燥、腮腺肿大以及消化、呼吸、泌尿、神经、血液等系统的相关症状。病程的经过往往体现病理过程，对于有关节疼痛的患者，应详细询问其起病形式、受累部位、数目、疼痛的性质与程度、功能状况及其演变。如类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 多表现慢性的、外周对称性多关节肿痛，后期可出现关节畸形。

体格检查除一般内科系统体格检查外，还应进行皮肤、肌肉、关节脊柱的检查。皮损的分

布特征对疾病有一定提示，如蝶形红斑提示 SLE，眶周紫红色斑、双手关节伸面皮疹提示皮炎 (DM)。肌肉检查的要点在于有无肌肉萎缩、肌肉压痛及肌力的检查。关节检查的要点在于受累关节有无红、肿胀、压痛以及关节、脊柱活动度的检查。

现将常见关节炎的关节特点和常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现分别列于表 1-3 和表 1-4。

表 1-3 常见关节炎的特点

关节	RA	AS	OA	痛风	SLE
周围关节炎	有	有	有	有	有
起病	缓	缓	缓	急骤	不定
首发	PIP、MCP、腕	膝、髌、踝	膝、腰、DIP	第一跖趾关节	手关节或其他部位
痛性质	持续，休息后加重	休息后加重	活动后加重	痛剧烈，夜间重	不定
肿性质	软组织为主	软组织为主	骨性肥大	红、肿、热	少见
畸形	常见	部分	小部分	少见	偶见
演变	对称性多关节炎	不对称下肢大关节炎，少关节炎△	负重关节症状明显	反复发作	
脊柱炎和 (或) 骶髂关节病变	偶有	必有，功能受限	腰椎增生，唇样变	无	无

注：PIP：近端指间关节；MCP：掌指关节；DIP：远端指间关节

△少关节炎指累及 4 个或 4 个以下的关节，多关节炎指累及 4 个以上的关节

表 1-4 常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现

病名	特异性表现
SLE	颊部蝶形红斑，蛋白尿，溶血性贫血，血小板减少，多浆膜炎
pSS	口、眼干，腮腺肿大，猖獗龋齿，肾小管性酸中毒，高球蛋白血症
DM	上眼睑红肿，Gotttron 征，颈部呈 V 形充血，肌无力
SSc	雷诺现象，指端缺血性溃疡，硬指，皮肤肿硬失去弹性
GPA	鞍鼻，肺迁移性浸润影或空洞
TA	无脉，颈部、腹部血管杂音
BD	口腔溃疡，外阴溃疡，针刺反应

四、实验室检查

(一) 常规检查

三大常规检查以及肝、肾功能的检查是必不可少的,如白细胞数量的变化、溶血性贫血、血小板减低、蛋白尿都可能与风湿病相关。血沉、C反应蛋白、球蛋白定量、补体的检查对于诊断及病情活动性的判断很有帮助。如RA、血管炎活动伴随炎症指标如血沉、C反应蛋白的升高;SLE活动时常伴随补体C3、C4的下降。

(二) 特异性检查

1. 自身抗体患者血清中自身抗体的出现是风湿性疾病的一大特点,即产生了针对自身组织、器官、细胞及细胞成分的抗体。自身抗体的检测对风湿性疾病的诊断和鉴别诊断有极大的帮助。但任何抗体检测的敏感性、特异性有一定范围,且存在一定的假阳性、假阴性率,因此诊断不能单纯根据抗体,而应该以临床表现为基础。现在应用于风湿病学临床的主要自身抗体有以下5大类。

(1) 抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANAs): 其靶抗原是核酸、组蛋白、非组蛋白、磷脂及各种蛋白酶等多种物质,除细胞核外,也在细胞质及细胞器中存在。因此现在对于ANA靶抗原的理解,已由传统的细胞核扩大到整个细胞。根据抗原分子的理化特性和分布部位,将ANAs分成抗DNA、抗组蛋白、抗非组蛋白、抗核仁抗体及抗其他细胞成分抗体五大类。其中抗非组蛋白抗体中包含一组可被盐水提取的可溶性抗原(ENA)抗体,即抗ENA抗体,对于风湿性疾病的诊断尤为重要,但与疾病的严重程度及活动度无关。ANA阳性应警惕结缔组织病(connective tissues disease, CTD)的可能,但正常老年人或其他疾病如肿瘤,血清中可能存在低滴度的ANA。不同成分的ANA有其不同的临床意义,具有不同的诊断特异性,在后面各章将述及,可以参阅。

(2) 类风湿因子(rheumatoid factor, RF): 其靶抗原为变性IgG分子的Fc片段。变性的IgG可在炎症等病理条件下产生,也可以为IgG抗体参与免疫应答与相应抗原结合发生变性时产生。因此RF阳性不仅可见于RA、pSS、SLE、SSc等多种CTD,亦见于感染性疾病、肿瘤等其他疾病以及约5%的正常人群。RF在RA的阳性率为80%左右,但特异性较差;在诊断明确的RA中,RF滴度可判断其活动性和预后。

(3) 抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA): 其靶抗原为中性粒细胞胞质的多种成分,其中以丝氨酸蛋白酶-3(PR3)和髓过氧化物酶(MPO)与血管炎密切相关。该抗体对血管炎的诊断及活动性判定有帮助(详见本篇第七章)。

(4) 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APL): 其靶抗原为各种带负电荷的磷脂。目前临床常检测抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 -GPI抗体。这些抗体常见于抗磷脂综合征、SLE等CTD及非CTD,主要引起凝血系统改变,临床上表现为血栓形成、血小板减少和习惯性流产等。

(5) 抗角蛋白抗体谱: 其靶抗原为细胞基质中的聚角蛋白微丝蛋白,该组抗体对RA特异性较高,且有助于RA的早期诊断。临床常检测抗核周因子(APF)、抗角蛋白(AKA)及环瓜氨酸多肽(CCP)。其中CCP为根据聚角蛋白微丝蛋白的cDNA序列而人工合成的环化肽,抗CCP抗体在RA的诊断中较AKA有更好的敏感性和特异性。

不同的弥漫性 CTD 的自身抗体见表 1-5。

表 1-5 不同的弥漫性 CTD 的自身抗体

病名	ANA 谱	抗磷脂抗体	ANCA	抗角蛋白抗体谱
SLE	抗 dsDNA	阳性	少见	
	抗组蛋白抗体			
	抗 SSA 抗体			
pSS	抗 SSA 抗体	阳性	少见	
	抗 SSB 抗体			
混合性结缔组织病 (MCTD)	抗 RNP 抗体			
DM/ 多发肌炎 (PM)	抗合成酶 (Jo-1) 抗体			
SSc	ACA(抗着丝点抗 体)			
	抗 Scl-70 抗体			
	抗核仁抗体			
RA				APF
				AKA
				抗 CCP 抗体
系统性血管炎			阳性	
GPA			c-ANCA(PR3)	
显微镜下多血管炎 (MPA)			p-ANCA(MPO)	
EGPA			p-ANCA(MPO)	

2. 人类白细胞抗原 (HLA) 检测

HLA-B27 与有中轴关节受累的脊柱关节病密切相关。HLA-B27 在 AS 中阳性率为 90%，亦可见于反应性关节炎、银屑病关节炎等脊柱关节病，在正常人群中也有 10% 的阳性率。此外 HIA-B5 与 BD，HLA-DR2、DR3 与 SLE，HLA-DR3、B8 与 pSS，HLA-DR4 与 RA 有一定关联。

3. 关节液的检查

可通过关节腔穿刺获取关节液，关节液的白细胞计数有助于鉴别炎性、非炎症性和化脓性关节炎。非性关节炎白细胞计数往往在 2 000/mm³ 以下；当白细胞超过 3 000/mm³ 以上，中性粒细胞达 50% 以上，提示炎性关节炎；化脓性关节液不仅外观呈脓性且白细胞数更高。此外在关节液中找到尿酸盐结晶或细菌涂片 / 培养阳性分别有助于痛风性关节炎和感染性关节炎的诊断。

4. 病理活组织检查

所见病理改变对诊断有决定性意义, 并有指导治疗的作用。如肾脏活检对于狼疮肾炎的病理分型, 滑膜活检对于关节炎病因的判断, 唇腺活检对 SS 的诊断及肌肉活检对于多发性肌炎/ 皮肤炎的诊断均有重要意义。

五、影像学检查

影像学在风湿病学中是重要的辅助检测手段, 一方面有助于各种关节、脊柱受累疾病的诊断、鉴别诊断、疾病分期、药物疗效的判断等; 另一方面可用于评估肌肉、骨骼系统以外脏器的受累。X 线是骨和关节检查的最常用影像学技术, 有助于诊断、鉴别诊断和随访。可发现软组织肿胀及钙化、骨质疏松、关节间隙狭窄、关节侵蚀脱位、软骨下囊性变等改变。关节 CT 用于检测有多层组织重叠的病变部位, 如骶髂关节、股骨头、胸锁关节、椎间盘等, 比 X 线敏感性更高。MRI 对骨、软骨及其周围组织包括肌肉、韧带、肌腱、滑膜有其特殊的成像, 因此对软组织和关节软骨损伤、骨髓炎、缺血性骨坏死及早期微小骨破坏等是灵敏可靠的检测手段。此外, 近十余年来超声在关节的检查中日益发挥重要的作用, 不仅可以早期发现关节滑膜、软骨的损伤, 还能监测病情的变化。

影像学对于其他受累脏器的评估也非常重要, 如胸部高分辨 CT、肺功能用于肺间质病变的诊断; 头颅 CT、MRI 用于 SLE 的中枢神经受累的评估; 血管超声、CT 血管造影 (CTA)、磁共振血管造影 (MRA) 及血管造影检查有助于血管炎的评价等。

六、治疗

风湿病种类繁多, 多为慢性疾病, 明确诊断后应尽早开始治疗, 治疗的目的是改善预后, 保持关节、脏器的功能, 缓解相关症状, 提高生活质量。治疗措施包括一般治疗 (教育、生活方式、物理治疗、锻炼、对症等), 药物治疗, 手术治疗 (矫形、滑膜切除、关节置换等)。抗风湿病药物主要包括非甾体抗炎药 (NSAIDs)、糖皮质激素、改变病情抗风湿药 (DMARDs) 及生物制剂, 现将抗风湿病药物种类和应用原则加以叙述, 具体将在各病中再予以分述。

(一) 非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

这类药物共同的作用机制是通过抑制环氧化酶 (COX), 从而抑制花生四烯酸转化为前列腺素, 起到抗炎、解热、镇痛的效果。该药应用广泛, 起效快, 镇痛效果好, 但不能控制原发病的病情进展。这类药物对消化道、肾脏以及心血管系统有一定副作用, 临床应用时需要随访, 如有消化道及肾脏基础疾病、老年人群中应用时则更要谨慎。选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布等药物可减少胃肠道副作用, 疗效与传统 NSAIDs 相似, 目前已得到临床的广泛应用。

(二) 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC)

这类药物具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用因而被用于治疗风湿性疾病, 是治疗多种 CTD 的一线药物。GC 的制剂众多, 根据半衰期分类: 短效的包括可的松、氢化可的松; 中效的包括泼尼松, 泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙等, 长效的包括地塞米松、倍他米松等。其中氢化可的松、泼尼松龙和甲泼尼龙为 11- 位羟基化合物, 可不经肝脏转化直接发挥生理效应, 因此肝功能不全患者优先选择此类 GC。长期大量服用 GC 不良反应非常多, 包括感染、高血压、高糖血症、骨质疏松、撤药反跳、股骨头无菌性坏死、肥胖、精神兴奋、消化性溃疡等。故临床应用时要权衡其疗效和副作用, 严格掌握适应证和药物剂量, 并监测其不良反应。

(三) 改善病情的抗风湿药 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 该组药物的共同特点是具有改善病情和延缓病情进展的作用, 可以防止和延缓特别是 RA 的关节骨结构破坏。其特点是起效慢, 通常在治疗 2 ~ 4 个月后才显效果, 病情缓解后宜长期维持。这组药物作用机制各不相同, 详见表 1-6。

表 1-6 DMARDs 的主要作用机制

药名	作用机制
柳氮磺吡啶	不十分清楚, 本药在肠道分解为 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶。前者抑制前列腺素并清除吞噬细胞释放的致炎性氧离子。关节炎患者服本药 12 周后, 周围血活化淋巴细胞减少
金制剂	抑制单核-巨噬细胞分泌 IL-1
抗疟药	通过改变细胞溶酶体的 pH, 减弱巨噬细胞的抗原递呈功能和 IL-1 的分泌, 也减少淋巴细胞活化
青霉胺	通过巯基改变 T、NK、单核细胞膜受体性能, 改变细胞反应性
硫唑嘌呤	干扰腺嘌呤、鸟嘌呤核苷酸的合成, 使活化淋巴细胞合成和生长受阻
甲氨蝶呤	通过抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤、嘧啶核苷酸的合成, 使活化淋巴细胞合成和生长受阻
来氟米特	其活性代谢物通过抑制二氢乳清酸脱氢酶抑制嘧啶核苷酸的合成, 使活化淋巴细胞合成生长受阻
环磷酰胺	交联 DNA 和蛋白使细胞生长受阻
吗替麦考酚酯	其活性代谢物通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制鸟嘌呤核苷酸, 使活化淋巴细胞合成生长受阻
环孢素	通过抑制 IL-2 的合成和释放, 抑制、改变 T 细胞的生长和反应
雷公藤总苷	抑制淋巴细胞, 抑制免疫球蛋白, 抑制前列腺素

(四) 生物制剂

通过基因工程制造的单克隆抗体, 称之为生物制剂, 是近十多年来风湿免疫领域最大的进展之一, 目前应用于 RA、脊柱关节病、SLE 等的治疗。这类药物是利用抗体的靶向性, 通过特异地阻断疾病发病中的某个重要环节而发挥作用。到目前为止, 已有十余种生物制剂上市或正处在临床试验阶段。

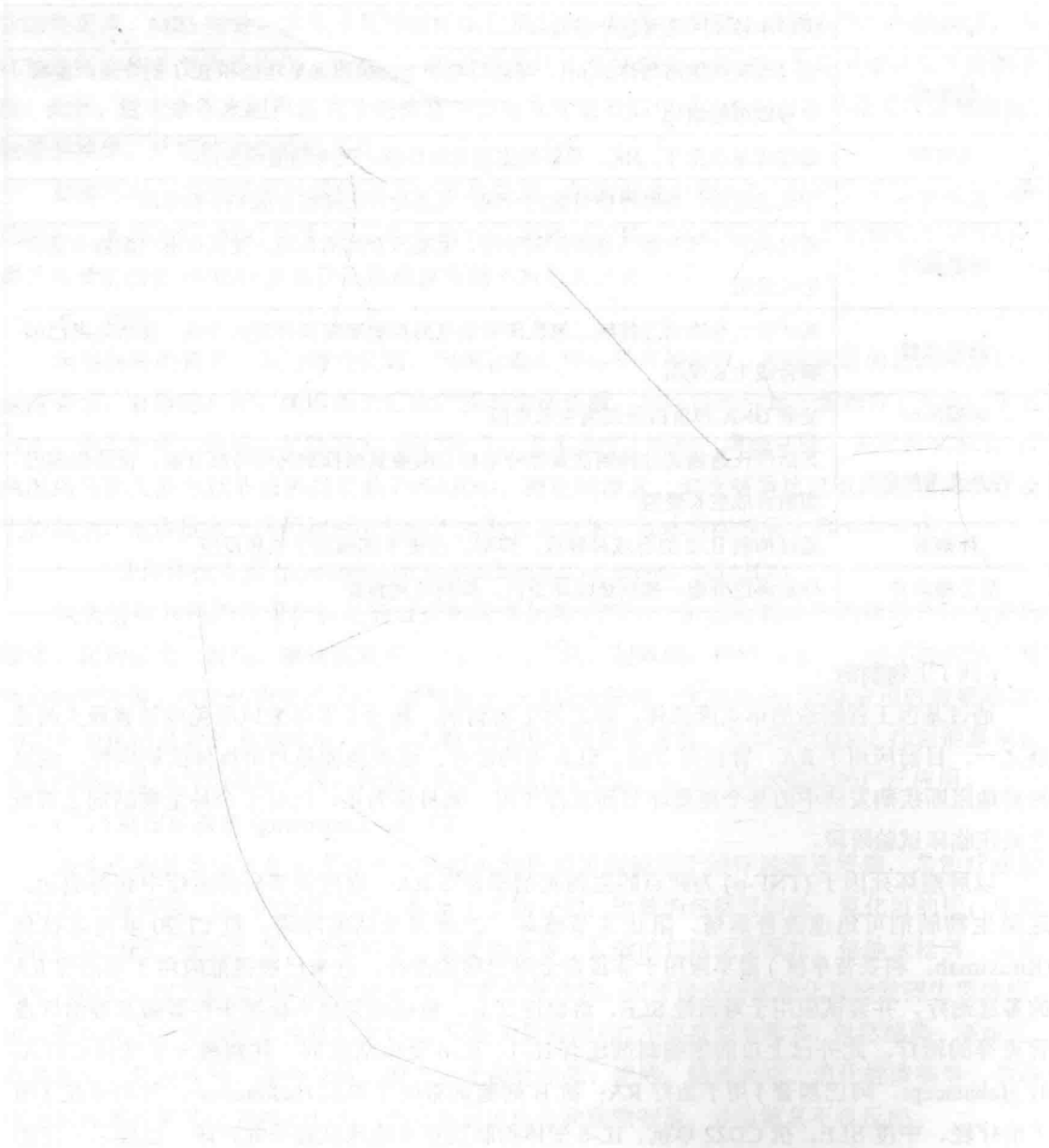
以肿瘤坏死因子 (TNF- α) 为靶点的生物制剂率先在 RA、脊柱关节病的治疗中获得成功。这类生物制剂可迅速改善病情, 阻止关节破坏, 改善关节功能障碍。抗 CD20 单克隆抗体 (Rituximab, 利妥昔单抗) 最早应用于非霍奇金淋巴瘤的治疗, 近来已被批准应用于难治性 RA 的备选治疗, 并尝试应用于难治性 SLE、溶血性贫血、免疫相关血小板减少性紫癜及难治性血管炎等的治疗。此外已上市的生物制剂还有 IL-1、IL-6 受体拮抗剂、共刺激分子受体 CTLA-41 g(abatacept, 阿巴西普) 用于治疗 RA; 抗 B 细胞刺激因子单抗 (belimumab, 贝利单抗) 用于治疗轻、中度 SLE。抗 CD22 单抗、IL-6 受体抑制剂正在临床试验研究阶段, 已展示一定的

应用前景。

生物制剂发展迅速，已成为抗风湿性疾病药物的重要组成部分。其主要的不良反应是感染、过敏反应，部分药物存在增高肿瘤发生率的风险。此外，其价格昂贵，远期疗效和不良反应还有待评估。临床使用时应严格把握适应证，注意筛查感染，尤其是乙肝和结核，以免出现严重不良反应。

(五) 辅助性治疗

静脉输注免疫球蛋白、血浆置换、血浆免疫吸附等有一定疗效，作为上述治疗的辅助治疗，可用于有一定指征的风湿病患者。



第二章 风湿病与免疫

风湿类疾病,涉及脏器、骨、关节以及软骨、肌肉、滑囊、肌腱、筋膜等结缔组织,可侵犯多个系统,是以疼痛、僵硬或活动受限等为主要表现的一系列疾病,包括免疫性、感染性、退行性、内分泌-代谢性、地理环境性以及遗传性疾病等。目前已划分的上百个种类的风湿病几乎涉及了医学的全部领域,与之关系最密切的有内科、骨科、皮肤科、眼科、口腔科、放射科等,同时风湿病学中还包含有临床免疫学科的重要组成部分,与基础医学中历史上的“免疫”的免疫学的关系最为密切。近年来,随着基础免疫学研究的不断深入以及临床免疫学的广泛开展,人类对风湿类疾病有了更进一步的认识,并据此探索出了一些更新更好的诊断和治疗方法。因此,作为一门飞速发展的边缘学科,免疫学有效地推动了风湿类疾病基础研究和临床诊疗的发展进程。本章将重点探讨免疫学之于风湿类疾病的相关内容。

一、免疫学概述

(一) 历史上的“免疫”

“免疫”的概念有着几千年的进化史,其发展变迁对于风湿类疾病学以及医学,乃至生命科学的研究具有深远影响。

史前文化中体现出人类认为疾病的发生是由超自然力量带来的,而疾病则是“魅”(theurgic,源于希腊语,意味某种神圣的工作)对“坏行为”或“邪恶思想”的惩罚形式。希波克拉底时代至19世纪间,在古代医学家中流行“体液论”和“瘴气论”两种理论。

最早对免疫概念成文的描述可能是在公元前430年雅典人修昔底德(Thucydides)对瘟疫流行雅典的记载。而公元9世纪内科医生拉齐(Alrazi)的论著《论天花和麻疹》可能是对接触过特殊感染源后机体产生免疫的首次临床描述。涉及免疫疗法的最早记载可以追溯到米德拉底特六世。相传在公元11世纪,我国南宋时期已有吸入干燥的天花粉末用以预防天花的免疫方法;公元18世纪后叶,英国医生爱德华·琴纳(EdwardJernier)成功发现了接种牛痘预防天花的免疫疗法,并于1798年将该法公布于世,实现了人类“种痘”史上的第二次飞跃,免疫也由此被正式提出。

19世纪中叶微生物学创始人之一路易斯·巴斯德(LouisPasteur)提出微生物病原体致病学说,否定生物自然发生学说,又在1880年创造了减毒疫苗,开创了疫苗主动免疫的方法。

而现代免疫学疗法最早的重大成就则是1888年法国医生埃米尔·鲁(Pierre Paul Emile Roux)和亚历山大·叶尔辛(Alexandre EmileJean Yersin)对白喉杆菌外毒素的分离以及1890年德国军医贝林(Emil Adolfvon Behring)和日本医生北里柴三郎(Kitasato ShibasaburS)对抗毒素的发现。在对病原菌的研究过程中发现白喉杆菌分泌的外毒素是致病因素,进而发现在感染者的血清中有“杀毒素”,这被认为是最早发现的抗体,同时他们也提出了体液免疫学说。而贝林和北里柴三郎用白喉外毒素给动物注射,发现在其血清中存在一种能中和此外毒素的物质,称之为抗毒素,其中和作用是有特异性的,其后将这种特异性物质统称为抗体。并又制成失去毒性保留免疫原性的类毒素,开创了被动免疫的先河。鉴于细菌分泌的无生命的蛋白质毒素亦