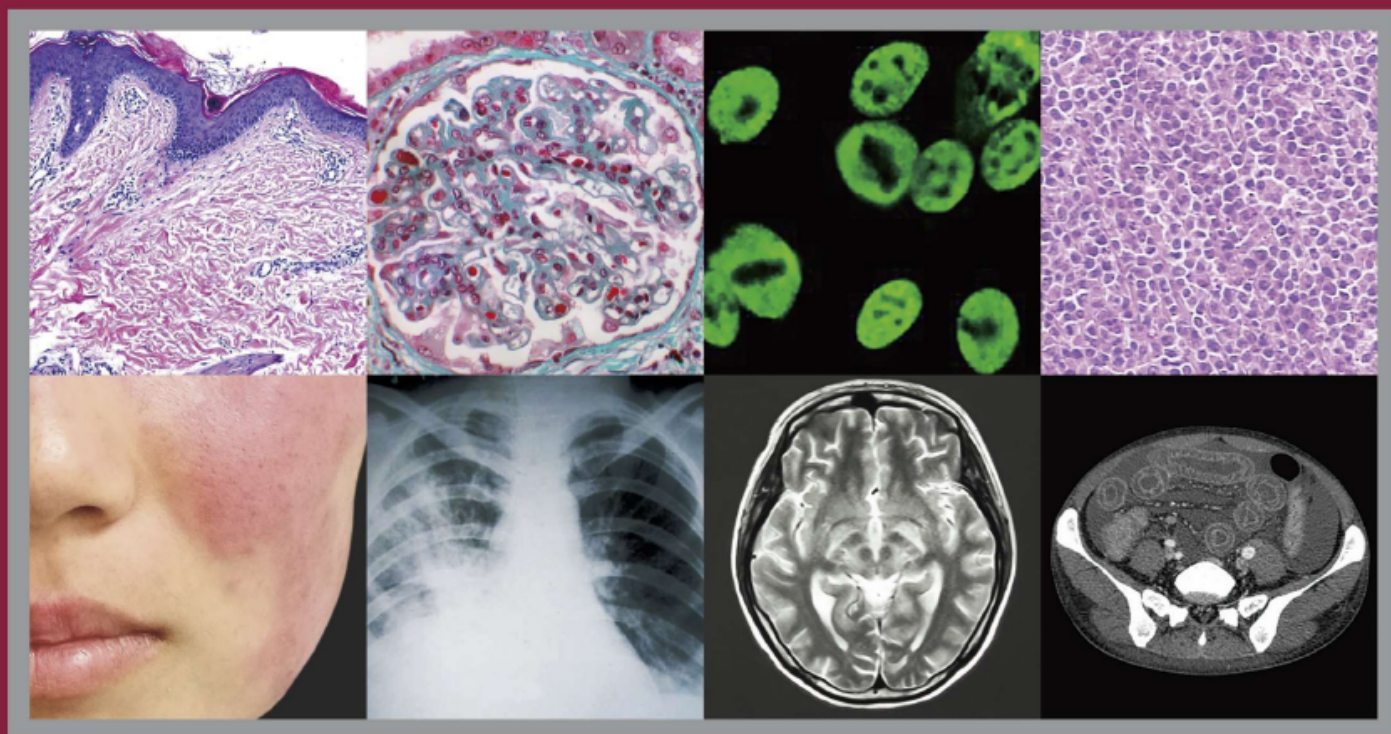


ESSENTIAL ATLAS OF
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

中国风湿病图谱

——系统性红斑狼疮分册

主编 / 张奉春 曾小峰 帅宗文



中国风湿病图谱

——系统性红斑狼疮分册

復旦大學出版社

主编简介

张奉春,男,主任医师,博士生/博士后导师,享受国务院特殊津贴。1982年毕业于北京医科大学(现北京大学医学部),历任北京协和医院内科住院医师、总住院医师、主治医师和副主任医师,1999年晋升为主任医师。2002~2014年担任北京协和医院风湿免疫科主任,2010年起任北京协和医院内科学系主任。

1987年开始从事风湿专科临床和基础研究。1993~1998年曾先后两次赴美做博士后研究,主要从事自身免疫病发病机制的研究。1996年任中华医学会风湿免疫学分会青年委员。2000年任中华医学会风湿病学分会常委兼学术秘书,2004~2010年任中华医学会风湿病学分会第六、第七届主任委员。2009年起任中国医师协会风湿免疫专科医师分会首届及第二届会长,建立了风湿免疫病教育部重点实验室。

任《中华临床免疫和变态反应杂志》主编、《中华风湿病学杂志》副主编、《中国骨与关节杂志》副主编。主编多部学术专著,包括《风湿病诊断与诊断评析》《风湿免疫学高级教程》《类风湿关节炎》《风湿免疫病学》(全国住院医师培训规划教材)、《协和风湿免疫病答疑》《风湿病诊疗指南》(第二版)等。

近年来,承担重大新药创制科技重大专项课题“自身免疫性疾病及糖尿病新药临床评价研究技术平台”、国家科技支撑计划课题“干燥综合征诊断及诊断标准的建立”、卫生行业专项课题“风湿免疫病诊疗关键技术临床推广及转化应用研究”、卫生部重点学科基金“原发性胆汁性肝硬化的临床和基础研究”及4项国家自然科学基金资助项目、1项“863”和1项13·5课题等重大科研项目。

2005年获中华医学科技奖(第三完成人)、中华医学科技奖二等奖(第二完成人)、教育部科学技术进步奖二等奖(第一完成人);2011年获北京市科学技术奖三等奖(第一完成人);2015年获北京市科学技术进步奖二等奖(第一完成人)及中华医学科技奖三等奖(第一完成人)等。近5年发表SCI收录论文50篇,总影响因子达200。被授予2008年度首都十大健康卫士的称号,2010年获全国医药卫生系统先进个人称号。



主编简介

曾小峰,男,主任医师,博士生/博士后导师。1979年考入上海第一医学院医学系基础医学专业,1984年7月毕业后于北京协和医院工作至今。1989年9月至1990年2月任内科总住院医师。1989年12月晋升为主治医师,1995年4月晋升为副主任医师,1999年9月破格晋升为主任医师,现任北京协和医院风湿免疫科主任。

从1988年至今,参与多项国家级重大研究工作并获得奖励。作为主要研究者领导负责完成多项国际多中心和国内多中心临床试验,有丰富的领导及协调组织多中心临床研究的经验和专业基础。完成多项国家级及部级以上科研课题。



现任中华医学会风湿病学分会主任委员、中国医师协会常务理事及风湿免疫科医师分会会长、亚太风湿病学会联盟副主席、中国康复医学会骨与关节及风湿病分会候任主任委员、中国免疫学会临床免疫学分会副主任委员、世界疼痛医师协会中国分会副会长兼中国软组织疼痛学会主任委员、北京医学会常务理事、北京医学会风湿病专业委员会名誉主任委员、海峡两岸医药卫生交流协会常务理事及风湿免疫学分会荣誉主任委员、中国医师协会免疫吸附学术委员会荣誉主任委员,中华医学科技奖评审委员会委员。

目前国内外发表文章300余篇,其中SCI收录文章50余篇。参与《内科学》八年制全国统编教材、《内科学(英文版)》全国统编教材、《中华内科学》《现代急诊医学》《临床风湿病学》《风湿病学》等专著的编写工作。担任人民卫生出版社《内科学》五年制教材副主编,人卫第九版《内科学》教材副主编及《哈里森风湿病学》主译,《中华临床免疫与变态反应学杂志》副主编、《中华内科杂志》副主编、《中华风湿病学杂志》副主编、《中国实用内科杂志》副主编,《中华医学杂志英文版》《中国免疫学杂志》等10余份杂志编委。

担任欧洲抗风湿病联盟硬皮病试验研究组(EULAR Scleroderma Trials and Research, EUSTAR)中国中心负责人和中国系统性红斑狼疮研究协作组(Chinese SLE Treatment And Research Group, CSTAR)负责人及国家风湿病数据中心(Chinese Rheumatism Data Center, CRDC)负责人。担任第十八届APLAR大会主席,第十届欧洲狼疮大会科学委员会委员和第十、十一届国际自身免疫病大会顾问委员会委员。担任中华医学会内科学分会秘书长和副主任委员(2008~2014年),北京医学会风湿病专业委员会第三、四届主任委员(2004~2013年),北京市第十三届政协委员。

主编简介

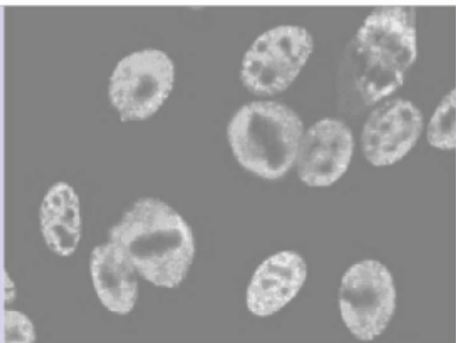
帅宗文,男,主任医师,医学博士,博士研究生导师。1987年本科毕业于蚌埠医学院临床医学专业,1994年硕士毕业于安徽医科大学内科学专业,2007年博士毕业于中国医学科学院/清华大学医学部——北京协和医院风湿免疫学专业,2014~2016年在美国加利福尼亚大学戴维斯分校(UC Davis)医学院临床医学中心风湿临床免疫科访学。历任安徽医科大学第一附属医院内科住院医师、住院总医师、主治医师、副主任医师和主任医师。现任安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科主任、大内科主任及内科住院医师规范化培训基地主任。



从事临床内科工作30余年,风湿免疫临床和基础研究工作20余年,建立了安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科分子实验室。现任中华医学会风湿病学会全国委员,中国医师协会风湿病分会全国委员,中国医师协会风湿免疫医师分会痛风专业委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会风湿免疫学分会常务委员,中国康复医学会骨与关节及风湿病专业委员会委员,国家卫计委远程医疗管理与培训中心远程医疗专家委员会精准医疗远程会诊专家委员会委员,全国卫生生产企业管理协会风湿病与分子免疫分会常务理事,海峡两岸医药卫生交流学会风湿免疫病专业委员会血管炎学组委员、慢病管理学组委员,中国风湿病医联体联盟常务理事,安徽省风湿病学会候任主任委员,安徽省康复医学会常务理事,安徽省内科学会常委。

近年来,主持国家自然科学基金面上项目1项,安徽省科技厅重点研究与开发计划项目1项,中华医学会课题1项,厅级及横向课题6项,合作主持安徽省转化医学研究院A类课题1项。作为主讲教师,承担安徽医科大学本科生、研究生及留学生MBBS班全英文课堂及临床教学工作。主编《风湿免疫病》,参编《类风湿关节炎的基础与临床进展》《中国风湿病图谱》《当代内科学进展》、*Next-Generation Therapies and Technologies for Immune-Mediated Inflammatory Diseases*等多部学术专著。

以第一作者或通讯作者在国内外刊物发表论文80余篇,其中SCI收录论文单篇影响因子最高14.079分,曾获安徽医科大学年度最具影响力十佳论文奖。2015年获安徽省医学科学技术奖一等奖1项,2012年获安徽省科学技术二等奖1项,2007年获中华医学会医学论文(风湿免疫病领域)优秀论文奖1项,2003年和2009年分别获安徽省科学技术三等奖各1项,2003年获安徽省高等学校优秀科技成果三等奖1项。2015年和2017年参加“中国风湿病图谱——类风湿关节炎”“中国风湿病图谱——系统性红斑狼疮及血管炎”图片大赛并分别获特等奖。2017年获“安徽省科教文体系统医德先进个人”称号,并多次荣获医院先进工作者或优秀科技工作者称号。



序一

继《中国风湿病图谱——类风湿关节炎分册》之后,《中国风湿病图谱——系统性红斑狼疮分册》终于和大家见面了,这是中国风湿病图谱的又一力作,这本图谱凝聚了诸多编委的心血,汇聚了广大中国风湿病学者的智慧。正是他们无私奉献出日常工作中积累的珍贵系统性红斑狼疮(SLE)图片,并经过编委们的精心编纂,才能让这本书呈现在大家面前。

风湿性疾病是一类很特殊的病种,包含多种疾病,又有很多特殊的临床体征,比如各种皮肤损害,关节形状改变等,这些体征为诊断相应疾病提供了很大帮助,有的仅通过体征就可以对疾病做出判断,而这些体征变化,有时很难用文字描述清楚。如果用图片介绍这些体征,再配上必要的文字说明,就能起到一目了然的作用,很容易被医师掌握。

正因为如此,我们才萌生出编写系列风湿病图谱的想法,为了让图谱更快地出版;为了让图片更丰富,多方位的表现同一体征;为了让广大风湿病学者积极参与,我们仍然采用像《中国风湿病图谱——类风湿关节炎分册》一样的编书方法,向全国风湿科医师征集图片,然后筛选图片,最终编纂成书。

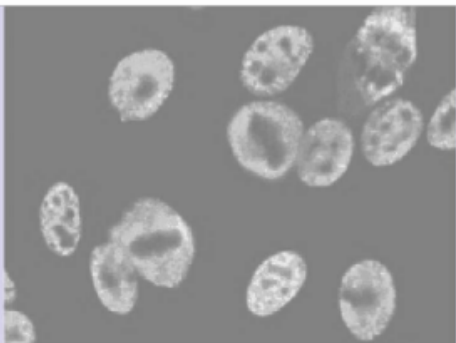
近20年来,风湿病学在中国快速发展,无论是学科队伍还是学术研究都有了长足进步,特别是学科队伍的壮大,不仅在三级甲等医院,甚至在二级医院都建立了风湿免疫科。从业人员多以中青年为主,他们对学术有无限的渴求,但由于对风湿病学的认知不同,学术水平参差不齐,他们需要不同形式和不同水平的书籍。

本书以图文并茂为特点,采用简要介绍专著章节的形式,再根据这些章节的特点配以图片,因此也可以说本书是一部以临床表现为主的SLE专著,对学习有关SLE的知识起到了积极的作用。

感谢为本书提供图片的每位风湿病学医师同道,感谢每位编委为本书编辑付出的心血,感谢欣凯公司为本书编辑和出版给予的全力支持。

张奉春

2018年9月



序二

系统性红斑狼疮作为一种常见的慢性自身免疫性疾病,被广大医务工作者和患者们所熟知。对于《中国风湿病图谱——系统性红斑狼疮分册》这本书的编写,除了沿承已出版的《中国风湿病图谱——类风湿关节炎分册》外,又在此基础上进行了变化。从收录图片数量上讲,本书插入病例 227 例,收录图片 500 余张,生动形象地展示了疾病的各个方面。在病例集锦中,我们对病例进行系统分类,力求从每位临床医务工作者那里收集上来的病例能得以更好地展示。

本书经过四次审核,五易其稿而成。在每次审稿期间,编委们认真负责地审核各自负责的章节内容,对整本书相关章节的内在联系与特点把握力求精益求精。可以说,这本图谱的每章内容都凝聚了编委们大量的心血和智慧,全书每章节的编写风格一致,从各种角度,以图文并茂的形式,全方位展示了系统性红斑狼疮这一疾病。

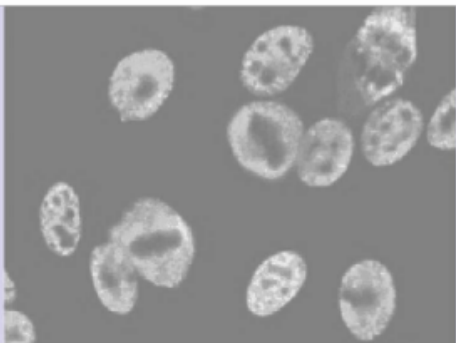
掩卷静思,系统性红斑狼疮研究和应用的历史长河浮现在脑海,纵观系统性红斑狼疮的历史及发展,从 19 世纪的所知甚少,到 20 世纪对系统性红斑狼疮认识的重大飞跃,再到 21 世纪从病因、发病机制、治疗等疾病多方面认知的逐渐深入。我们对系统性红斑狼疮的认识经历了数百年,在这段历史长河中,涌现了许多璀璨照人的里程碑式的研究成果,这些研究成果不仅推动了系统性红斑狼疮的认识及治疗,也为整个风湿免疫学的发展发挥了巨大的推动作用。

临床医学是一门实践科学,如何把系统性红斑狼疮这一疾病更形象地展示给临床工作者和广大医学爱好者,为他们认识和了解系统性红斑狼疮提供一些帮助,这便是编写本书的初衷。希望本书的出版能让更多临床工作者和医学爱好者了解中国系统性红斑狼疮患者的现状,了解中国系统性红斑狼疮患者的疾病表现。

本书出自我国优秀临床医师之手,无论是参与审稿的编委们,还是从临床一线收集整理图片的编者,他们都为本书的出版做出了重要贡献。本书的出版,是全体编委、编者共同努力的结果,在此向所有编委、编者,以及每位对本书做出贡献的编辑们表示由衷的感谢。

医学免疫学学科进展迅速,作为一本图谱,相信本书仍然存在诸多不足,恳请广大读者对本书提出宝贵建议,以利于今后不断完善和提高。

2018 年 9 月



序三

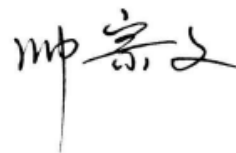
从医伊始,我遇到的第一位死亡患者就死于系统性红斑狼疮(SLE),那是一位当年与我同龄的年轻女性。当时我实习的那所教学医院和全国绝大多数医院一样,都没有风湿病专科医师,SLE的治疗仅限于大剂量糖皮质激素,得不到专业治疗的患者多死于SLE并发症或治疗相关不良反应。30多年过去了,当年那位因严重肺部感染最终导致呼吸衰竭的SLE患者,死亡前那种求生的绝望神情至今仍历历在目,不时警示我“不忘初心,砥砺前行”,时刻提醒我作为风湿病医师的责任和使命。

流行病学调查显示,我国SLE人群的患病率约为0.07%,其中,女性人群患病率达0.1%,SLE患者超过100万,女性居多。30多年来,随着风湿免疫科的发展,特别是得益于中华医学会风湿病分会的成立,有力推动了我国风湿病专业队伍的迅速发展,促进了现代医学相关领域发展成果在风湿病领域的应用。随着国际交流水平的不断提高,我国与国际先进临床诊疗水平间的差距正在缩小,SLE患者生存率显著提高。20世纪50年代,我国SLE患者的5年生存率为20%,而今天,我国SLE患者的10年生存率已达到84%,患者生存质量也有大幅改善。然而,面对庞大SLE人群日益增加的健康需求,与国际先进的SLE诊治水平相比,我国风湿病从业队伍还有待建设发展,从业人员专业水平仍亟待提高。

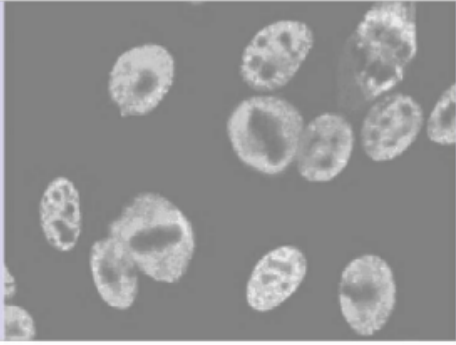
对风湿科临床医师而言,掌握SLE的复杂临床损害表现,是正确诊断和准确评估病情必需的专业技能,更是临床合理治疗的基本前提。正所谓“百闻不如一见”,在诸多提高认识疾病的技能手段中,图片是最直观、鲜明、逼真、经济、便于阅读和记忆的有效手段之一。《中国风湿病图谱——系统性红斑狼疮分册》中的图片精选自全国365位风湿病一线医师在日常工作中拍摄的2000多张图片,编入本书的500余张图片内容涵盖了SLE的多种临床损害体征、影像、病理及实验室检查等,既有大家熟悉的常见损害图片,也有容易被忽视的少见特殊表现图片。出于课堂教学目的,笔者平时也留意SLE患者的照片拍摄,有机会能为本书出版添砖加瓦。然而,审核完全书,我深感自己拍摄照片的局限和微不足道。本书所收集SLE素材之丰富让我感叹不已,这首先基于我国存在世界上最大的SLE患者群及其丰富的临床资料,众多SLE患者对理想疗效的期盼是我们不懈努力的动力;其次,快速成长的风湿病专业队伍对本专业的热爱、对工作精益求精的敬业精神、对学术交流的热情,以及对年轻医师教育的责任心和使命感,所有这些都从每张精美图片及其详尽的文字注释中得到充分体现,这是我国风湿病学腾飞的基石,预示着在不久的将来,我国风湿病学的发展一定会屹立于世界前沿!

希望未来的同道不会再有我当年刻骨铭心的经历,期盼风湿免疫科专业队伍能前赴后继早日征服SLE,愿《中国风湿病图谱——系统性红斑狼疮分册》的出版能对此助益。当然,因时间、经验等因素所限,图谱中难免有不足之处,恳望不吝提出意见和建议,以便日后纠正提高。

感谢张奉春和曾小峰两位老师带领全体编委为本书编写所做的奉献！感谢所有为本书提供各类素材的同仁们！感谢高效工作的欣凯学术团队为本书出版所做的努力！



2018年9月



目录

主编简介	3
主编简介	4
主编简介	5
序一	7
序二	9
序三	11
第一章 历史	1
第二章 发病机制	2
第一节 SLE 的遗传因素	3
第二节 诱发 SLE 的环境因素	6
第三节 SLE 的免疫病理及生理机制	8
第四节 亚洲的 SLE	18
第三章 临床表现	20
第一节 全身临床表现	20
第二节 皮肤黏膜表现	20
第三节 骨骼肌肉系统表现	69
第四节 心血管系统表现	78
第五节 呼吸系统表现	84
第六节 消化系统表现	96
第七节 肾脏表现	104
第八节 神经系统表现	120
第九节 精神表现	130
第十节 血液系统表现	135
第十一节 眼、耳、鼻、喉表现	140
第十二节 男性 SLE	146
第十三节 SLE 与妊娠	147

第十四节 SLE 与感染	151
第四章 免疫学检查和自身抗体	155
第五章 诊断和鉴别诊断	163
第六章 疾病评估及预后	168
第七章 病例集锦	173
第一节 心血管系统受累病例.....	173
第二节 呼吸系统受累病例.....	177
第三节 消化系统受累病例.....	181
第四节 肾脏受累病例.....	184
第五节 神经系统受累病例.....	190
第六节 其他病例.....	204

第一章 历史

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)中的“lupus”在拉丁文里的意思是“狼”,因许多患者出现的双颊部蝶形红斑与被狼咬之后的面容相似,因此先辈们选择“狼疮”一词来描述这种疾病。

1851年,法国人 Pierre Cazenave 最早使用“红斑狼疮”来描述患者的皮肤表现。1856年,他出版的书中记录了第一张红斑狼疮现代插图(图 1-1)。同一时期,人们发现这种病不仅出现皮肤损害,也会累及内脏。1900年,William Osler 第一次正式在医学书中描述本病除皮疹和发热外,也会使中枢神经系统、肌肉关节、呼吸系统和心血管系统受累。



图 1-1 红斑狼疮插图

1920~1930年,人们对 SLE 的认识有了第一次重大飞跃,研究人员从病理学角度描述了狼疮及其对肾脏、心脏和肺组织的影响。也是在同一时期,人们发现 SLE 患者可出现贫血和血小板减少,但治疗药物只有阿司匹林,SLE 的预后很差,约 50% 的患者发病后 2 年内死亡。

对 SLE 认识的第二次重大飞跃是在 1941 年,美国医师 Paul Klemperer 及其同事对 SLE 进行了基础研究,提出 SLE 是一种“胶原病”。虽然这个名词的含义不甚准确,且狼疮患者并非只是胶原受累,但沿着此线索进行的后续思考和研究让人们们对 SLE 的认知逐步深入。

1948 年,病理学家 Malcolm Hargraves 观察到 SLE 患者骨髓中有一种特殊的细胞——狼疮细胞。狼疮细胞是风湿病学发展史上的重要里程碑,该细胞是系统性炎症过程中的重要发现,70%~80% 病情活动的 SLE 患者可查到狼疮细胞,狼疮细胞的发现使临床医师能更快速准确地诊断 SLE。

1948 年,美国风湿病学家 Phillip Hench 首次将可的松用于治疗一例 29 岁的类风湿关节炎患者,效果显著,其应用范围迅速扩展到多种疾病,Hench 也因此获得了诺贝尔生物学奖。糖皮质激素类药物的应用挽救了无数患者,此后糖皮质激素逐渐在全球被推广,并用于治疗 SLE。

自 20 世纪 50 年代起,研究者对 SLE 有了更深入的认识,认识到 SLE 是一种自身免疫性疾病,狼疮细胞是抗核抗体反应的一部分,并研发了检测自身抗体的一些方法。非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂,尤其是环磷酰胺、吗替麦考酚酯及生物制剂等的应用更是开拓了 SLE 治疗的新世界,延长了 SLE 患者的生存时间。

(陈 盛 姚中强 叶 绿 叶玉津)

第二章 发病机制

SLE 是一种多器官、多系统受累的自身免疫性疾病。该病的显著特点是自身抗体产生和免疫复合物沉积。

SLE 在任何种族中均有发病,一些种族更易患病,这提示 SLE 有遗传因素参与发病,如 SLE 在非洲裔美洲人和亚洲人中更常见,而在高加索白种人中则少见。此外,不同种族 SLE 患者的临床表现和疾病过程也不甚相同。SLE 患者中,非裔美国人和东方人的病情较白种人重。

环境因素如紫外线可诱发或加重 SLE。此外,一些药物如胍屈嗪和异烟肼等,也可诱发 SLE 样症状。

SLE 多见于育龄期妇女,男性和老年人中较少见。此外,疾病活动性会随生理性性激素水平周期的变化而波动,如妊娠期和哺乳期可能出现病情加重。口服避孕药也可诱发或加重 SLE。

SLE 发病机制复杂,是多基因遗传和环境因素相互作用的结果。这种相互作用激活 T 细胞,活化的 T 细胞进一步激活 B 细胞,B 细胞-T 细胞相互作用导致过多的自身抗体产生(图 2-1)。被致病性自身抗体损伤的组织和异常凋亡的细胞所产生的自身抗原进一步激活 T 细胞。

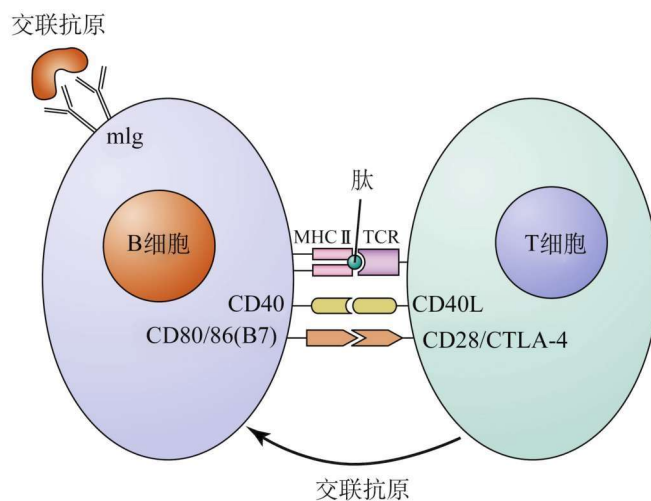


图 2-1 B 细胞-T 细胞相互作用

注:MHC II 类即主要组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex-II); mlg 即膜免疫球蛋白; TCR 即 T 细胞受体

SLE 发病可能需要几十年的时间。出生时,易受多个基因、基因拷贝、表观遗传的影响,并受性别(通常是女性)的影响。之后易受环境因素如紫外线、二氧化硅、感染、EB 病毒等的刺激,诱发免

疫反应。随着时间的推移,出现持久性自身抗体,常发生在疾病首发症状出现的前几年。SLE 患者的临床症状各不相同,可为多发性关节炎,或慢性不可逆损伤如终末期肾病伴肾小球硬化等,图 2-2 为 SLE 发病过程示意图。

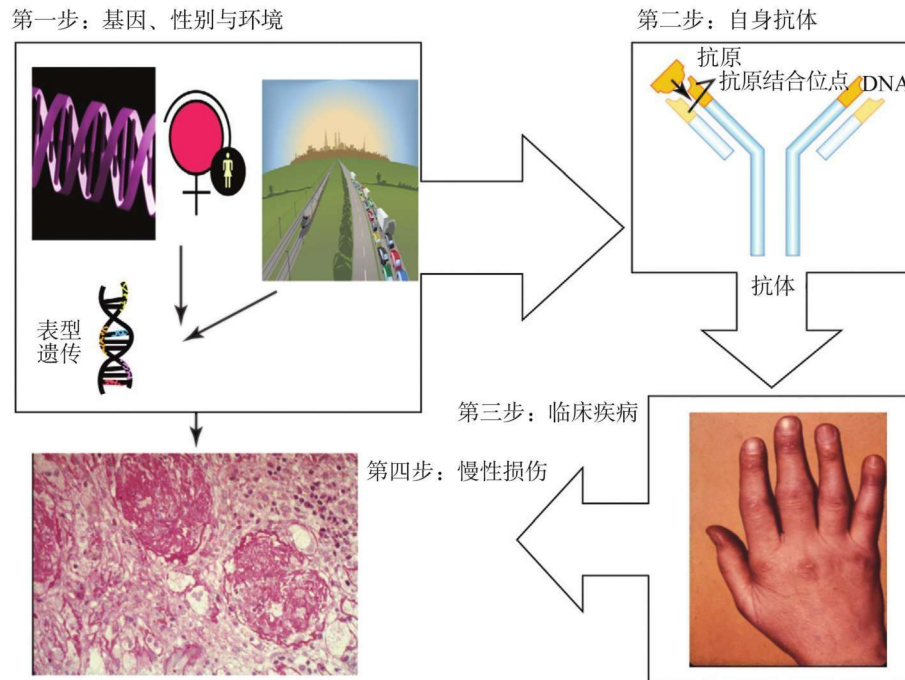


图 2-2 SLE 发病过程示意图

第一节 SLE 的遗传因素

在过去的 20 多年中,通过遗传连锁分析和关联分析等方法确定了许多 SLE 的易感基因和位点,特别是 2008 年完成的 4 项欧洲人群的 SLE 全基因组关联分析研究(genomewide association study, GWAS)确定了 20 多个 SLE 的易感基因/位点。截至目前,已经有近 20 项关于 SLE 全基因组关联分析的研究成果相继发表,发现了至少 60 个 SLE 易感基因或位点,但仍不足以充分解释 SLE 的遗传学发病机制。

2016 年,中国与英国的研究人员共同完成对多种族人群 SLE 的 GWAS 研究,他们发现了 10 个新的 SLE 易感位点,并验证出目前大多数已报道的易感区域在中国人群和欧洲人群中均存在风险变异。

基因易感性是 SLE 的重要危险因素。目前研究认为,SLE 是一种多基因病,不超过 5% 的患者发病与单基因相关。与 SLE 相关的易感基因有 MHC-II 类抗原等位基因,包括甘露糖结合凝集素在内的其他补体相关蛋白基因、免疫球蛋白 Gm 和 Km 同种型、T 细胞受体、细胞因子、Fc 受体、热休克蛋白-70 和尚未定位的与疾病相关的基因候选区。

一般说来,根据功能可以把增加 SLE 易感性的各种 MHC 和非 MHC 基因分为 3 类。

(1) 调节并控制对特定自身特异抗原产生自身免疫应答的基因。这些基因能够编码促进结合或清除自身抗原的蛋白。研究显示,介导特异性 T 细胞免疫反应的 MHC-II 类基因、T 细胞受体

基因在此类基因谱中最常见。迄今,尚无直接证据显示这些基因在胚系状态下与 SLE 的易感性相关。

(2) 调节淋巴细胞或导致其他细胞凋亡的基因。

(3) 影响免疫复合物降解及炎症反应在特殊器官中表达的基因,如各种补体、受体基因,IgG 受体基因和细胞因子基因等。

一、MHC-Ⅱ类基因

人 MHC 或人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因是位于 6 号染色体长臂上的一个多位点和高度多态性的基因簇,在免疫反应中起重要作用。除介导特异性 T 细胞依赖性免疫反应的 HLA-I 类抗原(A、B 和 C)和 HLA-Ⅱ类抗原(DR、DP 和 DQ)位点外,这个基因复合体还有 MHC-Ⅲ类基因。MHC-Ⅲ类基因由多种补体成分基因(C4A、C4B、C2 和 B)和细胞因子基因(TNF- α 、TNF- β 和淋巴毒素)组成。

HLA 与 SLE 的相关性在许多种族中均有广泛研究。SLE 与 HLA-I 类抗原无相关性,但与 HLA-Ⅱ类抗原存在连锁不平衡。与这类疾病相关的单体型大多含有 HLA-DR3、DQ2 或 HLA-DR2、DQ6 等位基因。

研究显示,特异性自身抗体的产生与多种 HLA-DQ 等位基因存在很强的相关性。例如,在 SLE 和干燥综合征中,DQw2.1/Dw6 均与抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体相关。HLA-DQ β 等位基因(*0602、*0605、*0302 和 *0303)的频率增加与抗核糖体 P 抗体相关。还有许多 HLA 和抗磷脂抗体的研究,如研究显示英国患者的抗心磷脂抗体与 HLA-DR4 相关;意大利北部和墨西哥患者的抗心磷脂抗体与 HLA-DR7 相关;SLE 患者或抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者的狼疮抗凝物和抗血小板糖蛋白抗体与 HLA-DQ1.06 等位基因相关。英国患者 HLA-DRB1*1302、DQB1*0604/5 单体型与抗 β_2 -GP1 抗体相关。HLA 与抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体及抗 U1RNP 抗体之间的相关性更复杂,且研究结果不一致。

二、调节凋亡基因

小鼠 SLE 模型研究证实,有许多位点参与自身免疫病和狼疮样综合征的发病。对于基因突变小鼠,*Lpr* 基因的存在使 SLE 的易感性显著升高。*Lpr* 基因为突变的 *Fas* 基因,其产物为调节淋巴细胞和其他细胞凋亡过程中表达的细胞表面受体。在 *Fas* 基因功能缺失时,大量淋巴细胞聚集,导致淋巴结肿大、脾大,甚至发生致命性肾小球肾炎,使狼疮病变加速。除 *Lpr* 基因外,编码突变 *Fas* 配体的 *Gld* 基因也使 MRL 小鼠的 SLE 易感性增加。目前尚不清楚人类的 *Fas* 和 *Fas* 配体的作用,虽然人类也可出现 *Fas* 和 *Fas* 配体基因突变,但此类突变并不增加人类 SLE 的易感性,而与自身免疫病性淋巴增殖综合征相关。

三、补体成分及其受体基因

补体成分缺陷对 SLE 易感性的影响并不一致。严重、多脏器受累狼疮亚型与 C1q、C1r、C1s 或 C4 缺陷有关,而部分 C2 或 C3 缺陷不会增加 SLE 的发生风险。C1q、C1r/C1s、C4 和 C2 缺陷者的 SLE 发生率分别为 92%、57%、75%和 10%。补体缺陷与 SLE 之间存在一定相关性,编码这些蛋白的基因并非都相互连接,C1r 和 C1s 在 12 号染色体上连接,C2 和 C4 同在 MHC-Ⅲ类