

医师提高丛书

红斑狼疮

主编 毕志刚 刘晓华

YISHI TIGAO CONGSHU

现代诊疗

江苏科学技术出版社

红斑狼疮

现代诊疗

主 编 毕志刚 刘晓华
编著者 (以姓氏笔画为序)

马立隼	毕志刚	许 迪	汤建平
刘晓华	张小勇	陆 化	沈友轩
张美华	陈伟贤	陈 斌	周 青
范卫新	骆 丹	俞婉珍	夏济平
黄祖瑚	蒋晓军	熊仁杰	薛筑云
魏睦新			

江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

红斑狼疮现代诊疗/毕志刚等主编. - 南京: 江苏科学技术出版社, 2000.9

(医师提高丛书)

ISBN 7-5345-3089-X

I. 红... II. 毕... III. 红斑狼疮-诊疗
IV. R593.24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 35602 号

医师提高丛书 红斑狼疮现代诊疗

主 编 毕志刚 刘晓华
责任编辑 徐 欣

出版发行 江苏科学技术出版社
(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)
经 销 江 苏 省 新 华 书 店
照 排 南京展望照排印刷有限公司
印 刷 常熟印刷二厂

开 本 850mm×1168mm 1/32
印 张 10.375
字 数 251 000
版 次 2000 年 9 月第 1 版
印 次 2000 年 9 月第 1 次印刷
印 数 1—5 000 册

标准书号 ISBN 7-5345-3089-X/R·539
定 价 18.50 元

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

序

红斑狼疮属于自身免疫性疾病的范畴,临床表现复杂,其病谱变化也较大。随着免疫学、分子生物学的进展,诊疗技术的提高,对该病的发病机制、免疫学特点、临床病谱、诊断技术、治疗药物和方法等的研究均有了深入的了解。因此该病的预后较 20 多年前有了很大的改观。为了提高对红斑狼疮的治愈率,除了要对该病发病机制进一步深入研究外,其中重要的一点是医师掌握该病诊疗技术,能够早期明确诊断,及时根据病人的不同特点,采取正确的治疗方案,这就可能使该病得到缓解,控制病情或达到基本治愈。

红斑狼疮作为继续医学教育内容,选题很好。这是因为红斑狼疮的发病机制的研究,集中反映了当今免疫学、分子生物学及遗传学等方面基础理论的发展。它的多系统性和多脏器损害的临床特点又成为临床多学科相关的边缘性疾病。因此,本书不仅提供给临床各科医生关于基础理论的最新研究成果,而且提供给他们疾病诊断、治疗等手段方面新的知识。通过本书的学习,将会提高临床实践中的综合实力,这对临床医生是十分必要的。

撰写本书的作者面广,他们都是根据自己的临床实践,结合国内外文献资料融合而成,本书在结构上除了一般常规的撰写章节外,特别对临床实践中经常遇到的一些特殊问题,如 SLE 与妊娠、SLE 与感染、抗磷脂综合征、SLE 急症以及红斑狼疮相关问题的处理等,均有针对性地加以阐述。因此,也可以说本书是他们的临床经验结晶。

红斑狼疮并非少见,近年来发病率还有增加的趋势,对于该病的早期诊断,正确治疗不容忽视,我希望这本专门介绍红斑狼疮的临床参考书将对该病的防治发挥积极的作用,并使致力于该病的基础研究和临床研究的专家联系起来,共同努力,为人类的健康作出更大的成绩。

赵 辨

2000年9月于南京

前言

在医学科学,特别是免疫学迅速发展的今天,各种诊疗技术每年都有日新月异的变化,新的诊断技术和新的治疗方法不断涌现。为不断提高诊疗水平,更好地为病人服务,各级临床医师必须不断地更新知识,不断地吸收新理论、新知识、新技术和新方法,以各种方式接受继续医学教育。

江苏科学技术出版社根据广大临床医师对继续医学教育的需要,拟出版系列的以疾病诊疗为主线的,具有实用性、针对性和先进性特点的《医师提高丛书》,这对工作在临床第一线的医务工作者来说无疑是一个好消息。

红斑狼疮是一种常见的结缔组织病。国内外的资料表明,红斑狼疮的发病率近年来有明显增加的趋势,它与硬皮病、皮炎炎、干燥综合征、类风湿性关节炎等一起属于自身免疫性疾病。红斑狼疮除了常累及皮肤、粘膜和骨关节系统外,还可累及肾、心血管、消化道、内分泌、呼吸道、血液、淋巴和神经等全身各器官、系统,病人的免疫系统也表现出明显的异常,如出现各种自身抗体等。诊断红斑狼疮需要做许多实验室检查,治疗红斑狼疮必须首先对病人的病情作出正确的评价,治疗中涉及到的除糖皮质类固醇、抗疟药、非甾类抗炎药外,还常用到免疫抑制剂、免疫调节剂、细胞毒药物和中药等各类药物,还会用到血浆置换、血液透析等新的疗法,有时还要对病人进行心理咨询。临床上掌握红斑狼疮的诊断学、治疗学知识就像要求医师掌握一本内科学百科全书那样,不但需要扎实的免疫学、内科学各分支学科的理论基础,还需要丰富的临

床实践经验。

作为本书的主编,深感责任很重。为了使本书能较全面地反映对红斑狼疮最新认识和诊疗最新进展,我们邀请了江苏省人民医院皮肤科、风湿科、内科各专科、中医科、病理科的主任医师、副主任医师、博士、硕士以及南京市脑科医院精神科的蒋晓军主任参加了本书的编写。在参阅 20 世纪 90 年代以来国内外关于红斑狼疮的最新文献的基础上,结合参编者本人在各自专科的临床实践经验和体会,力争使本书的针对性尽量强一些,并对临床医师有实用价值,尽量将临床医师在临床实践中所关心的问题如红斑狼疮与妊娠、狼疮中的感染问题和狼疮急症等都能包括,对治疗中所用的药物剂量、给药途径、疗程、合并用药、不良反应的处理和注意事项都尽量交代清楚。如果本书对临床医师的知识更新及临床实践有一定帮助,我们将欣慰万分。但因水平受限,本书一定存在某些不足,望各位同道批评指正。

毕志刚

2000 年 8 月于南京医科大学
第一附属医院(江苏省人民医院)

目 录

前 言	1
第一章 红斑狼疮的病因与发病机制	1
第一节 红斑狼疮的病因	2
第二节 红斑狼疮的发病机制	7
第二章 红斑狼疮的实验室检查	9
第一节 红斑狼疮的自身抗体	9
第二节 红斑狼疮的免疫学指标及其意义	15
第三节 红斑狼疮的组织病理学	19
第三章 皮肤红斑狼疮	29
第一节 慢性皮肤红斑狼疮	29
第二节 亚急性皮肤红斑狼疮	32
第三节 急性皮肤红斑狼疮	34
第四章 系统性红斑狼疮	37
第一节 系统性红斑狼疮的全身表现	35
第二节 系统性红斑狼疮的肌肉、关节、骨骼表现	43
第三节 系统性红斑狼疮的皮肤、黏膜异常	52
第四节 狼疮肾炎	65
第五节 狼疮性神经系统损害	81
第六节 狼疮性精神障碍	87
第七节 狼疮的血液、淋巴系统异常	98
第八节 系统性红斑狼疮的心血管表现	121

第九节 系统性红斑狼疮的肺部表现	137
第十节 系统性红斑狼疮的消化系统表现	147
第十一节 激素、内分泌、泌尿生殖系统与红斑 狼疮	161
第十二节 系统性红斑狼疮与妊娠	170
第十三节 系统性红斑狼疮伴感染的问题	177
第五章 药物性狼疮	186
第一节 药物性狼疮的病因和发病机制	187
第二节 药物性狼疮的临床表现	189
第三节 药物性狼疮的诊断、鉴别诊断和治疗	190
第六章 抗磷脂综合征	193
第一节 抗磷脂综合征临床特点	194
第二节 抗磷脂综合征的诊断和治疗	195
第七章 系统性红斑狼疮合并其他结缔组织病	197
第一节 混合性结缔组织病的病因与发病 机制	198
第二节 混合性结缔组织病的临床表现	199
第三节 混合性结缔组织病的诊断、治疗和 预后	201
第八章 系统性红斑狼疮急症	203
第一节 临床表现	203
第二节 相关检查和鉴别诊断要点	209
第三节 急诊处理	212
第九章 红斑狼疮治疗总论	215
第一节 系统性红斑狼疮的病情评估	215
第二节 一般治疗原则与局部治疗	218
第三节 水杨酸类与非甾体类抗炎药	227

第四节	系统性红斑狼疮治疗中糖皮质类固醇的应用	231
第五节	抗疟药在红斑狼疮治疗中的应用	240
第六节	细胞毒药物在红斑狼疮治疗中的应用	256
第七节	雷公藤在红斑狼疮治疗中的应用	263
第八节	系统性红斑狼疮的实验疗法	275
第九节	系统性红斑狼疮的非药物治疗	285
第十节	红斑狼疮治疗中需要注意的几个问题	293
第十一节	系统性红斑狼疮的中医中药疗法	303
参考文献		312

第一章 红斑狼疮的病因与发病机制

红斑狼疮(lupus erythematosus, LE)为一种病因不明的炎症性结缔组织病,主要发生在青年女性,但也可累及儿童。

红斑狼疮是一个病谱性疾病,病谱的一端为盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus, DLE),病变主要限于皮肤、黏膜;另一端为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),除皮肤、黏膜外,常累及肾脏、心脏、肝脏、肺及神经系统等内脏器官,常伴有发热、乏力、关节痛等全身症状,并在血液中有许多自身抗体。可能是由于对轻型 SLE 认识水平的提高,近年来世界范围内报告的病例数有日渐增多的趋势,一项多国的多中心研究表明,目前 SLE 的发病率在 12.5/10 万 ~ 39/10 万之间,美国的一份调查表明,在 18 岁以上的女性中发病率高达 372/10 万。估计每年的新发病人数在 1.8/10 万 ~ 7.6/10 万,其中女性病人是男性病人的 7~8 倍。红斑狼疮已成为常见病,并越来越受到各科医师的重视。

红斑狼疮属自身免疫性病,其病因迄今不明,一般认为是多因性的。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机体免疫调节功能紊乱,导致红斑狼疮的发生和持续,使疾病不易缓解。

近 30 年来对红斑狼疮动物模型新西兰鼠(New Zealand mice)等研究所获得的大量信息以及分子生物学技术的发展,为本病发病机制的深入探索开辟了良好的前景。

第一节 红斑狼疮的病因

红斑狼疮的病因尚不清楚,现在发现与本病发病有关的因素有:

一、遗传易感性

有不少证据表明遗传易感性在红斑狼疮发病中起一定的作用。在同卵双生儿中均发病的可达 65%,二人发病的间隔时间一般在 2 年以内,且临床表现颇为相似。病人家族成员中高 γ 球蛋白血症、类风湿因子、抗核抗体阳性发生率较高,在直系亲属中的发病率可达 5%~12%,发病间隔时间在 9 年以内,父母或祖父母中有 LE 的发病的间隔约 20 年。近年来组织相容性抗原(HLA)的研究进一步支持了本病的遗传易感性,发现 SLE 病人中 HLA-B₈、HLA-DR₂、HLA-DR₃、HLA-DQW₁ 等表达率明显高于正常人,在女性 DLE 病人中 HLA-B₁ 阳性的转为 SLE 的要比其他病人高 2.15 倍。而药物引起的红斑狼疮综合征与 HLA-DRW₄ 相关。研究还发现 SLE 病人常有与遗传有关的补体缺陷,如 C2(主要是 C2D)、C4(特别是 C4A、C4D)、Gm 和低水平的 CR₁ 有关。还有人发现,SLE 病人的一些自身抗体的产生与 HLA 也有一定的关系,如抗 Sm 抗体与 HLA-DR₇、HLA-DR₄ 相关。抗 SSB 抗体与 DR₃、DW₂ 和 DW₃ 有关,抗 SSA 抗体与 DR₂、DR₃、DQ₁/DQ₂ 和补体 C2D 缺陷有关。目前认为,影响 SLE 发病的是多个独立的分隔基因,这些基因可影响到病人的免疫调节、免疫反应、单核吞噬细胞系统、免疫球蛋白和性激素等。这些都说明 SLE 发病与遗传因素有一定关联。

二、可能激发红斑狼疮的环境因素

(一) 紫外线

紫外线被认为是激发红斑狼疮的最重要的环境因素,在 SLE 病人的病程中日晒可以激发或加重病情的可达 60%。病人对中波紫外线(UVB)和长波紫外线(UVA)的最小红斑剂量也降低。有人在实验中发现经紫外线照射后,DNA 的抗原性加强,在实验动物中引起抗 DNA 抗体,在它的再刺激下可发生肾炎。有人发现紫外线辐射可诱导培养的角质形成细胞 SSA 抗原的表达,而 SSA 抗原常常认为是一种与光敏感有关的抗体,但抗 SSA 抗体的滴度与 SLE 病人病情活动并无相关性。种种证据表明,紫外线辐射在 SLE 发病中有一定的作用,但其确切的机制仍不清楚。

(二) 药物

药物引起 SLE 已有很多报告。这些病人与特发性的 SLE 有一定的区别。有作者报告,药物引起或导致病情活动的占 3% ~ 12%。一方面药物引起的 SLE 病人中 HLA-DR₄ 表达明显增多,表明这些病人有遗传易感性;另一方面在药物中有以抗高血压药肼屈嗪为代表的一组药物易引起药物性狼疮。在这组药物中还有:普鲁卡因胺、左旋多巴、甲基多巴、利舍平、抗癫痫药(苯妥因钠、扑米酮、乙琥胺、苯琥胺)、抗生素类(青霉素、灰黄霉素)、磺胺药,其他如异烟肼、氯丙嗪、口服避孕药、青霉胺、保泰松、奎尼丁。有报告,长期接受普鲁卡因胺治疗者,可能有 50% 以上出现 LE 临床或实验室表现。接受肼屈嗪治疗者,8% ~ 13% 引起 LE。值得注意的是,药物引起的 SLE 除病人的易感性外,还有一定的剂量依赖关系。以肼屈嗪为例,每日 50 mg 无 SLE 发生;每日 100 mg 发生率为 5.4%;每日 200 mg 发生率为 10.4%。

药物引起的狼疮与特发性的 SLE 不同还在于:药物性的 SLE

多见于较大年龄的病人中,临床上主要的系统表现为多发性关节炎、浆膜炎、肝肿大、淋巴结肿大及肺部浸润,肾和中枢神经系统累及较少发生。皮损主要表现为:血管炎、大疱、多形红斑样皮损或与坏疽性脓皮病相似。实验室检查除了有高 γ 球蛋白血症、白细胞减少、抗核抗体及 LE 细胞阳性外,抗组蛋白抗体阳性常在临床表现前检出,且阳性率可高达 82%。但病人血清中抗双链 DNA 抗体常常阴性,血清补体也正常。病人的症状、体征在停药后会消退。

药物性狼疮的机制目前不清楚,有以下几种可能性:

1. 病人有潜在的狼疮,药物使之激化 动物实验显示,肼屈嗪、普鲁卡因胺和甲基多巴等药喂饲小白鼠 8 个月,许多小白鼠出现和人类 LE 相似的综合征,20% ~ 40% 小白鼠血清中检出 DNA 的自身抗体。几种纯系小鼠比较实验结果证明某些鼠系发病率高,某些鼠系发病率似与遗传有关。从药物引起的人类 LE 者过去史及家族史中也发现有遗传倾向。

2. 药物增加了免疫原性作用 如肼屈嗪能与脱氧核糖核蛋白形成稳定并具有免疫原性的药物-核蛋白复合物,肼屈嗪联结于载体蛋白,反复免疫动物,能产生抗单链 DNA 抗体,最后产生抗双链 DNA 抗体,这种抗体与 DNA 及肼屈嗪之间有交叉反应。肼屈嗪引起的 LE 者有抗重氮化肼屈嗪抗体,在此药存在情况下可使淋巴细胞转化。又如普鲁卡因胺在试管内能与 DNA 形成复合体,具有免疫原性,能产生高滴度的抗体,这种抗体能与天然 DNA 或光氧化 DNA 发生反应。

3. 肼屈嗪诱发的 LE 已知与补体 C4 的缺陷有关 补体 C4 缺陷使补体激活失控,从而引起药物性狼疮。

(三) 各种感染因素

各种感染因素可通过激活 B 细胞和对组织的损伤诱发机体

产生自身抗体,从而诱发或加重 SLE,其中病毒感染被认为是最重要的因素。

早就有人认为 SLE 发病与感染有关。在 SLE 病人的受累和非受累的真皮浸润细胞中和真皮乳头下血管网中的毛细血管、静脉和动脉的内皮细胞中均可发现黏病毒样管状结构,在累及肾脏的 SLE 病人的肾小球内皮细胞中也发现有同样的黏病毒管状结构。但尚不能肯定这些结构源于病毒。认为可能是对病毒的免疫反应,也可能是内皮细胞吞噬的成分,如果这些结构真是病毒颗粒,它们可成为易感者的激发因素。在 SLE 病人中抗逆转录病毒双链 RNA 抗体的阳性率可达 70%,对麻疹病毒和风疹病毒的抗体滴度也常升高,表明 SLE 发病与病毒感染有关。在对新西兰鼠模型(NZB、NZB/NZW 杂种鼠)的研究中,实验 NZB 小鼠及其杂交后代可发生一种很像 SLE 的自身免疫病。已有研究发现 NZB 小鼠血液和组织中有一种 C 型 RNA 病毒的包膜糖蛋白 GP70,它与相应抗体形成免疫复合物沉积于 NZB 小鼠肾小球内。有人用 C 型 RNA 病毒结构中蛋白 P30 的抗血清检测,发现 SLE 病人肾中存在 P30 相关抗原。还有人从人胚细胞内分离出一种 C 型病毒(HEV₄₂)。这些事实提示 SLE 的发病似与 C 型 RNA 病毒有密切关系。此外,在病人肾小球内皮细胞浆、血管内皮细胞、皮肤损害中都可发现类似包涵体的物质。同时病人血清中往往有几种抗病毒抗体,包括抗麻疹病毒、副流感病毒 I 型、副流感病毒 II 型、EB 病毒、风疹病毒和黏病毒等抗体。病人血清中尚有抗 dsRNA、dsDNA 和 RNA/DNA 抗体。前者通常只在具有病毒感染的组织中才能找到。根据上述发现,认为 SLE 的发病与某些病毒(特别是慢病毒)持续而缓慢的感染有关。

(四) 饮食

食用含有补骨脂素的食物(如芹菜、无花果等)具有增强 SLE

病人光敏的潜在作用。蘑菇、某些食物染料(如酒石酸类物质)及烟草含有可诱发药物性狼疮的联胺。另一类胺,L-刀豆素也与狼疮有关,主要存在于苜蓿类的种子和新芽以及多数豆类植物中。

(五) 其他环境因素

含有反应性芳香胺的染发剂、唇膏和一些有机化合物如三氯乙烯、石棉、硅石等也可以是 LE 的激发因素。严重的生理、心理压力、精神忧郁、神经内分泌系统的异常及环境污染等其他环境因素等亦可诱导 LE 的发作。

三、女性与性激素

鉴于本病在生育年龄妇女较男性发生率高,故认为雌激素与本病发生有关。已发现 SLE 病人性激素的异常突出表现在女性病人产生较强而持久的雌激素效应和较弱的雄激素效应。在动物模型中也发现雌性 NZB/NZW 杂种鼠发病早,且症状重,雄性阉割鼠死亡率较雌性鼠明显增高,给雌激素的雄鼠比给雄激素的雄鼠死亡率高,实验结果均说明本病发病与性激素有密切关系。

四、免疫学异常

SLE 病人免疫学的异常表现是多方面的,主要有:① B 细胞功能亢进伴自发产生大量多克隆免疫球蛋白和自身抗体;② T 细胞功能的异常,主要表现为 T4 和 T8 细胞亚群减少的 T 淋巴细胞减少,其减少的程度与疾病的活动相关;③ SLE 病人的 NK 细胞的细胞毒作用下降;④ 约 80% 的 SLE 病人血清中存在抗淋巴细胞抗体;⑤ 病人有多种细胞因子的异常,包括外周血 IL-1、IL-2 的减少和 IL-4、IL-6 的分泌增加等;⑥ 病人自身免疫耐受的破坏等。认为,病人所表现的免疫学异常可能是遗传和环境因素之间复杂的相互作用的结果。

第二节 红斑狼疮的发病机制

本病发病机制虽然迄今尚未完全阐明,大量的研究证明本病是一种自身免疫性疾病。正常情况下机体对自身组织不能发生免疫反应,正常机体内有完整的免疫系统,存在复杂的免疫调节功能,调节各种免疫活性细胞活动,控制免疫活性细胞突变和防止禁株免疫活性细胞复活,以阻止发生自身免疫,其中T抑制细胞在免疫调节功能上起重要作用。如在正常人中有对自身抗原受体的B淋巴细胞,血循环中亦有微量的DNA、甲状腺球蛋白等自身抗原,并有识别这些自身抗原及与之起反应的淋巴细胞,机体之所以不发生自身免疫病,是因为T抑制细胞有识别和抑制具有与自身抗原结合的B淋巴细胞的作用,使这种自身免疫细胞群保持在最少,只产生相当少量的自身抗体而不发病,称为自身耐受性。

本病可能是遗传、病毒感染、某些环境和激素等因素的相互作用使自身组织细胞结构改变,或免疫活性细胞发生突变,从而失去自身耐受性,造成的机体免疫调节失常的结果。

近年来在NZB小鼠,特别是NZB/NZW小鼠的自身免疫病研究中证明,发病原因之一是T抑制细胞减少,其减少在生后数周即可见到。发现这些小鼠生后早期的血流中有特异性抗胸腺细胞抗体,随着年龄增长逐渐增加,这种抗体是自然发生的抗体,称为自然胸腺细胞毒性自身抗体(natural thymocytotoxic autoantibody, NTA),此后证明小鼠生后NTA逐渐增加,同时发生T抑制细胞逐渐减少,使免疫反应的抑制功能障碍,从而产生自身免疫病。人类SLE中一般可见末梢淋巴细胞抗体,这种抗体也具有低温反应性,属IgM,对T抑制细胞本身的感受性最高。此外SLE亦可能有淋巴细胞本身异常,在体外加胸腺素后T细胞的抑制功能即可恢复