

● 桑毓枚 于 淞 贺 辉 主 编

小儿结缔组织病

● 人 民 卫 生 出 版 社

80702 已录

小儿结缔组织病

主 编

桑毓枚 于 淞 贺 辉

审 阅

关 庆 润

编 者(以姓氏笔画为序)

于 淞 关庆润 刘秋辉

李永昶 侯郁馥 桑毓枚

崔文俊 景崇德 戴志行

人 民 卫 生 出 版 社

16-5 30708

2217/09

小儿结缔组织病

桑毓枚 于 淞 贺 辉 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京顺义北方印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 8印张178千字

1989年7月第1版 1989年7月第1版第1次印刷

印数：00,001—2,900

ISBN 7-117-00625-0/R·626 定价：5.35元

〔科技新书目 193 — 189〕

前 言

结缔组织病 (Connective tissue disease) 系以结缔组织粘液样变性为基本病理变化的一类疾病。以往认为病变限于胶原纤维而将红斑狼疮、皮炎、硬皮病、结节性多动脉炎、类风湿性关节炎和风湿热等称为胶原病 (Collagen disease)。许多研究资料证明, 此类疾病的病理过程累及结缔组织尤其血管并非限于胶原蛋白。故“胶原病”一语已不能确切地表示疾病过程的本质。随着免疫学的进展和免疫学技术在临床医学上的应用, 发现此类病人每有免疫异常尤其自身免疫现象, 因而又称为自身免疫病 (Autoimmune disease)。免疫缺陷病已另有专著, 故未列入本书。

结缔组织广布于机体, 一旦发病每累及多系统, 多器官而呈现复杂的临床表现, 为诊断和治疗造成了一定的困难。

我们在从事日常医疗实践中深感儿童结缔组织病既具有与成人类同之处, 又有其不同, 因而探讨其发生发展规律和特点系儿科临床的重要课题。基于此, 我们编写了本书。

本书第一章结缔组织的生物学经中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所李玉瑞研究员审阅, 仅表谢意。

由于编著者多人分别执笔, 谬误定为不少, 祈请贤达指教。

编著者

1987年5月

目 录

第一章	结缔组织的生物学	1
第二章	系统性红斑狼疮	19
第三章	硬皮病	35
第四章	皮肤炎	44
第五章	结节性多动脉炎	62
第六章	风湿热	73
第七章	少年类风湿性关节炎	92
第八章	混合性结缔组织病	119
第九章	韦格内肉芽肿病	125
第十章	大动脉炎综合征	132
第十一章	白塞氏综合征	146
第十二章	口、眼干燥, 关节综合征	157
第十三章	过敏性紫癜	166
第十四章	变应性亚败血症	182
第十五章	Goodpasture综合征	197
第十六章	弥漫性间质性肺纤维化症	208
第十七章	先天性结缔组织病	217
第十八章	结节性脂膜炎	247

第一章 结缔组织的生物学

结缔组织广布于体内，其形态结构和功能是多方面的。就其组成而言，主要由细胞成分如成纤维细胞、巨噬细胞和肥大细胞，和纤维性蛋白质如胶原蛋白、弹性蛋白和网硬蛋白以及无定形的基质所组成。成纤维细胞合成并分泌胶原蛋白、基质中的蛋白多糖类和弹性蛋白。

结缔组织是机体的一种结构性和机械性网络，在一定程度上使组织（细胞）能抗御拉力，赋以韧性和柔性，并能分隔细胞和器官。对骨骼系统而言，结缔组织则参与钙化的调节以及粘质、润滑和关节活动所需的基质。

结缔组织是机体内营养物质和代谢产物流通的屏障，如同离子交换树脂，具有选择性通透能力。所以，其特性一旦产生改变，组织细胞的营养状态亦随之发生变化。

为便于理解结缔组织病的发生、发展和病理生理，本章简要叙述胶原蛋白、弹性蛋白和基质的生物学基本知识。

一、胶原蛋白(Collagen)

胶原蛋白是所有脊椎动物和许多无脊椎动物的主要细胞外纤维性蛋白质。在人类，它是皮肤、肌腱、骨、软骨、血管、肺泡、肾小球以及眼等的重要蛋白质。胶原蛋白在哺乳动物体内占总蛋白质的20~25%，而在某些无脊椎动物可占50%以上。

由于胶原蛋白的氨基酸组成和结构特殊而使其分子具有稳定性和各种功能，如组织（细胞）的支持、分隔、瘢痕形

成、物质的运输、液体交换和血小板聚集等。

(一) 胶原蛋白分子的氨基酸组成 胶原蛋白在电子显微镜下为具有特殊横纹结构的纤维性蛋白质，能耐受一般蛋白水解酶的作用，在硷性溶液中可膨胀，煮沸则成为可溶性胶状物。在弱酸溶液中可缓缓溶解，但加硷中和时可再生成

表1-1 人体皮肤胶原的氨基酸成分

氨基酸	氨基酸基/1000氨基酸基					
	胶原	α_1	β_{11}	β_{12}	α_2	β_{22}
3-羟脯氨酸	1.1	0.8	1.0	1.0	0.9	1.0
4-羟脯氨酸	93	91	91	82	82	83
天门冬氨酸	45	43	43	46	47	48
苏氨酸	17.5	16.5	16.3	17.9	19.2	19.3
丝氨酸	35.6	36.8	36.7	35.2	35.1	34.1
谷氨酸	78	77	76	72	68	68
脯氨酸	128	135	136	123	120	118
甘氨酸	330	333	332	338	337	339
丙氨酸	110	115	116	112	105	104
缬氨酸	24.4	20.5	20.6	28.8	33.3	31.1
甲硫氨酸	6.2	4.9	5.0	5.0	5.2	5.4
异亮氨酸	9.5	6.6	6.5	11.6	14.8	13.7
亮氨酸	24.3	19.5	19.1	26.1	30.1	30.7
酪氨酸	2.8	2.1	2.0	3.8	4.6	4.6
苯丙氨酸	12.0	12.3	12.5	12.3	11.7	12.2
羟赖氨酸	5.8	4.4	4.4	6.1	7.6	8.0
赖氨酸	26.9	30.0	30.1	25.2	21.6	21.3
组氨酸	4.8	3.0	2.0	6.3	9.7	10.7
精氨酸	51	50	51	49	51	50
氨基酸	(36.9)	(37.9)	(37.2)	(44)	(45)	(45)

注 α_1 、 β_{11} 、 β_{12} 、 α_2 、 β_{22} 均为胶原肽链或其复合体的名称。

纤维。

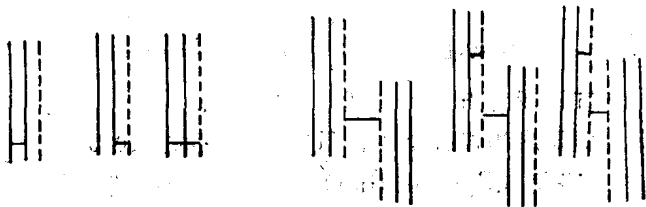
胶原分子含多种氨基酸(表1-1),其特点为:

1. 甘氨酸约占全部氨基酸的 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{4}$ 。
2. 脯氨酸和羟脯氨酸含量高,分别约为10%和15%。脯氨酸和吡咯烷(Pyrrolidine)与胶原分子肽链方向和螺旋状结构有关。
3. 谷氨酸、天门冬氨酸和精氨酸约占6%左右。
4. 含有羟赖氨酸及少量芳香族氨基酸。
5. 不含有半胱氨酸、胱氨酸和色氨酸。

(二) 胶原蛋白的分子结构 胶原蛋白分子是由三条肽链组成,各呈左手螺旋形结构的棒状圆柱体,长300nm,直径1.5nm,分子量约为300 000。这三条螺旋状肽链呈右手螺旋缠绕而构成三股绳索状结构。

天然胶原蛋白用尿素、溴化氰或硫氰酸钾处理,其分子链可展开和分解。如用超速离心分析,则可显示三种组分即 α 、 β 和 γ 组分。 α 组分(α 链)为单一肽链,每个胶原分子有三条,每条约含1000余个氨基酸基,分子量约为95 000~100 000。其螺旋部分的氨基酸排列顺序大概为每隔2个其他氨基酸而有一个甘氨酸基,故肽链中氨基酸排列通式可用 $(\text{甘}-X-Y)_n$ 来表示(X、Y分别代表其他氨基酸,而羟脯氨酸多在Y位,脯氨酸多在X位)。 β 和 γ 组分(β 链和 γ 链)分别为 α 链通过共价键结合而形成的二聚体和三聚体(图1-1)。

肽链两端的氨基酸组成和排列不如上述规则,缺乏羟脯氨酸,每个第3位上不含甘氨酸,不呈螺旋状构型,为肽链的伸展部分。羧基端伸展部分的长度分别约为7.5nm和5nm。



1. 分子内交联

2. 分子间交联

图1-1 胶原分子交键示意图

胶原之所以稳定和具有一定强力，乃在于其分子内和分子间有共价键交联。在赖氨酸氧化酶(一种需铜酶)作用下，肽链中赖氨酰基和羟赖氨酰基氧化脱氨而生成 ϵ -醛基赖氨酸(Allysine)和羟 ϵ -醛基赖氨酸(Hydroallysine)。二者存在于肽链的伸展部分。所形成的醛进而与螺旋部分羟赖氨酰，偶与赖氨酰侧链缩合，生成醛亚胺(Aldimine)键。羟 ϵ -醛基赖氨酸和羟赖氨酸基缩合并产生 Amadori 再排列，便生成很稳定的酮胺(Ketoamine)交键。

I型胶原的两条 α 链之间以伸展部分氨基端两个 ϵ -醛基赖氨酸基缩合而生成醇醛产物，形成 β 链。

由胶原分子组成微纤丝(Microfibril)，其横断面直径为4 nm。各条微纤丝按一定方向呈线状排列并且各有一68 nm的交错距离(称为D)，各条终端之间空隙区为0.6D。由微纤丝组成原纤维，进而形成较粗的纤维，直径可达300 nm。

不同组织(器官)内，胶原纤维的排列有所差异，如平行排列(肌腱)、垂直排列(角膜)、管状排列(血管)以及不规则的束状排列(骨和皮肤)。

(三) 胶原的类型 目前已知，人体胶原有5种类型，

而且各有其特殊功能(表1-2)。大多数组织含有Ⅰ和Ⅱ型胶原,骨和肌腱主要由Ⅰ型胶原组成,软骨则富有Ⅱ型胶原,基膜则为Ⅳ型胶原。Ⅳ和Ⅴ型胶原的分子结构尚不很清楚。

表1-2 人体的胶原类型

胶原类型	结构式	皮肤内	其他组织内	特征
Ⅰ	$[a(I)]_2a_2$	真皮、陈旧瘢痕、瘢痕疙瘩	骨、肌腱、韧带、肺、心瓣膜、巩膜、子宫、角膜、肝、牙质	普通胶原,分布广泛,二链型
Ⅱ	$[a(II)]_3$	无	软骨、髓核	羟赖氨酸丰富
Ⅲ	$[a(III)]_3$	真皮、胎儿真皮、新鲜瘢痕、新瘢痕疙瘩	血管、肺、肝、肠、子宫、心瓣膜	单一的 α 链,二硫键连接,不溶性
Ⅳ	$[a(IV)]_3$	基层	基膜	异源性,缺乏特征
Ⅴ	$a(A)$ $a(B)$	真皮	胎盘 心瓣膜	高度糖基化

(四) 胶原的生物合成 胶原分子是在成纤维细胞内核糖体上合成的一种可溶性前体,称为前胶原(Procollagen)。每条 α 链的氨基端和羧基端均为非螺旋状肽延伸部分在半胱氨酸之间形成链内二硫键,在羧基端伸展部分则含有链间二硫键。在前胶原完全合成后便形成链间二硫键,它很有助于调整三条螺旋结构的形成。

随着链长的增长(约50%),非螺旋伸展部分便显示一些重要功能,如可溶性的增强,阻止细胞内原纤维形成以及将胶原分子转运到细胞外。当其一旦输送到细胞外,这种伸展部分的片段(包括含有二硫键的羧基端)便被特殊的酶如前胶原肽酶所消除。在肽酶作用后, α 链的两端可残留非螺旋性小片段。

在核糖体合成每条 α 链时需要一些酶的参与,其中最重要

的有以下几种:

1. 脯氨酰羟化酶 (Prolyl hydroxylase) 如上所述, 胶原分子含较多羟脯氨酸, 是胶原蛋白所特有的一种氨基酸。细胞内无次序盘绕的肽链形成 (甘-X-脯) 排列时, 脯氨酰羟化酶起 4 羟化作用。这种反应发生在细胞的粗面内质网内, 而且以抗坏血酸盐、分子氧、铁离子和酮戊二酸盐 (α -Ketoglutarate) 为辅因子。抗坏血酸盐的作用可能在于使铁离子处于还原状态并能活化脯氨酰羟化酶的前体。 α 酮戊二酸盐脱羧而成琥珀酸盐。分子氧直接参与 4-羟脯氨酸的羟基形成。羟脯氨酸是胶原分子稳定性所必需的, 羟化不良的胶原在体温条件下不稳定, 易为蛋白酶降解。

2. 赖氨酰羟化酶 (Lysyl hydroxylase) 由胶原分子肽链增长而形成 (甘-X-赖), 排列时则需要赖氨酰基。赖氨酰氧化酶使赖氨酸羟化而成羟赖氨酸。这种反应也发生在细胞的内质网, 也需要一些辅因子如抗坏血酸盐、铁离子、酮戊二酸盐和分子氧。

3. 半乳糖和葡萄糖转移酶 (Galactosyl and glucosyltransferase) 在胶原特异性半乳糖转移酶作用下, 半乳糖通过 α -糖苷键结合于羟赖氨酸的羟基上。之后, 葡萄糖转移酶使葡萄糖联结于羟赖氨酸结合的半乳糖上。当 α 链结合于核糖体时并需要有锰离子 (Mn^{++}) 的存在方出现这种反应。

新合成的胶原分子一旦受脯氨酰羟化酶、赖氨酰羟化酶、半乳糖和葡萄糖转移酶的作用以及二硫键的具备, 分子便自然地呈三股螺旋状结构并准备向细胞外输送。细胞通过高尔基器和微管而向细胞外分泌。秋水仙碱和长春花碱能延缓其分泌。在细胞外受前胶原肽酶的作用, 首先裂解胶原分子氨基端伸展部分, 继之裂解羧基端伸展部分。这些肽的片段又反

馈地控制胶原合成。

(五) 胶原的降解 含胶原的结缔组织也不断地发生重建, 但与其他蛋白质比较, 其更替时间 (Turnover time) 长, 如鼠皮肤胶原需60天、肌肉胶原为50天、肌腱为110天。分娩后子宫吸收和创伤愈合时, 胶原更替迅速, 而骨骼内其更替则很缓慢。

胶原酶 (Collagenase) 能在羧基端的 $\frac{1}{4}$ 处将胶原分子裂解为两段, 一段为氨基端段, 长度占 $\frac{3}{4}$, 另一段为羧基端段, 占 $\frac{1}{4}$ (图1-2)。两种裂解片段在体温条件下不稳定

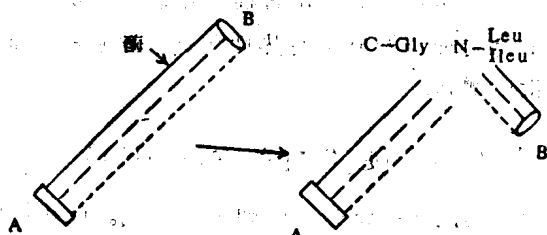


图1-2 胶原分子裂解模式图

C-Gly 为羧基端甘氨酸

N-Leu Ileu 为氨基端亮氨酸和异亮氨酸

并易改变, 进而为组织蛋白酶降解。胶原酶对胶原类型似有作用物特异性, 粒细胞胶原酶对Ⅰ型胶原亲和性最强 (与Ⅲ型胶原比较)。创伤愈合时上皮细胞和间质细胞产生胶原酶。哺乳动物胶原酶以非活性酶原形式合成而且可被血清蛋白、 α -2-巨球蛋白和 α -1-抗胰蛋白酶所抑制。

体内胶原分解时, 可从血清和尿中检查出羟脯氨酸。因此, 尿中的羟脯氨酸几乎全都来自胶原, 骨组织约占机体内胶原的55%。尿羟脯氨酸的消长与骨胶原的分解有关。尿羟

脯氨酸由1~3%游离型和95%肽型组成。正常成人尿羟脯氨酸总量平均值为25mg/d(15~55mg/d)，5~14岁儿童为24~169mg/d，随着年龄的增长而逐渐减少。

在一些疾病时，尿羟脯氨酸含量增加，如Paget病、Marfan综合征、骨质疏松、风湿病、肢端肥大症、甲状腺机能亢进、恶性肿瘤骨转移和甲状腺腺机能亢进等。在这些疾病中大都因骨更替加速伴有胶原的降解，故尿羟脯氨酸增高。应用生长激素刺激蛋白合成时，尿中羟脯氨酸亦增高。

在结缔组织病时虽多未发现尿羟脯氨酸增高，但类风湿性关节炎、硬皮病和皮炎患者偶可增高。此外，何杰金病和Sjögren综合征以及其他有热性和炎性疾病时，血清中含羟脯氨酸蛋白增高。

二、网硬蛋白(Reticulin)

结缔组织的网状纤维是由网硬蛋白组成。应用PAS染色和银染色法显示网状纤维不同于胶原纤维，对其本质及与胶原纤维的异同尚未明确。

Windrum等分析了人肾实质网状纤维的氨基酸。一般说来，其氨基酸组成类似胶原蛋白，但脯氨酸含量少，羟脯氨酸、羟赖氨酸和具有交联键的氨基酸含量多。糖类含量比胶原多，此外尚含少量脂肪酸。网硬蛋白在化学上系脂-糖-蛋白质的结合物。其嗜银性与糖含量高有关。

三、弹性蛋白(Elastin)

弹性纤维系由弹性蛋白组成。真皮乳头层内弹性纤维和网状纤维较致密，呈网状分布约占干燥皮肤重量的3~5%。韧带和血管壁含较多弹性纤维。此外，肌腱和疏松的

结缔组织内也含有弹性纤维。弹性纤维对酸、碱和温度较稳定，

弹性纤维具有弹性和伸缩性。对酸、碱和温度较稳定，因含有锁链（赖氨酸）素和异锁链（赖氨酸）素而产生荧光现象。

在组织学上常用地衣红或Weigert 雷顿辛复红染色法，弹性纤维呈特异性着色。

表1-3 弹性蛋白的氨基酸组成

氨基酸	猴主动脉弹性蛋白	人皮肤弹性蛋白	牛项韧带弹性蛋白	鼠皮肤胶原
羟脯氨酸	7.1	6.4	7.1	92.0
天门冬氨酸	3.2	2.8	7.3	46.0
苏氨酸	4.3	4.8	10.1	19.6
丝氨酸	11.2	5.6	9.9	43.0
谷氨酸	15.6	15.0	17.4	71.0
脯氨酸	98.0	149.4	125.4	121.0
甘氨酸	354.6	330.9	316.2	331.0
丙氨酸	248.7	249.4	213.3	106.0
缬氨酸	186.1	105.7	134.0	24.0
甲硫氨酸	—	—	—	7.8
异亮氨酸	21.4	19.9	26.6	10.8
亮氨酸	58.6	—	64.7	23.8
酪氨酸	9.7	16.8	6.1	2.4
苯丙氨酸	20.1	20.3	33.6	11.3
异锁链(赖氨酸)素	1.3	1.2	1.1	—
锁链(赖氨酸)素	1.7	1.6	1.7	—
羟赖氨酸	—	—	—	92.0
赖氨酸	3.5	3.8	3.6	28.1
组氨酸	—	—	0.5	4.9
精氨酸	5.5	5.6	10.6	51.0

(一) 弹性蛋白的氨基酸组成: 弹性蛋白的氨基酸组成不同于胶原分子的氨基酸组成 (表1-3)。

弹性蛋白的氨基酸组成有以下特点:

1. 甘氨酸占 $\frac{1}{3}$, 脯氨酸占 $\frac{1}{4}$, 此点与胶原近似。
2. 羟脯氨酸含量很少 (约为1%), 无羟赖氨酸。
3. 非极性氨基酸如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸含量多。
4. 天门冬酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸含量很少。

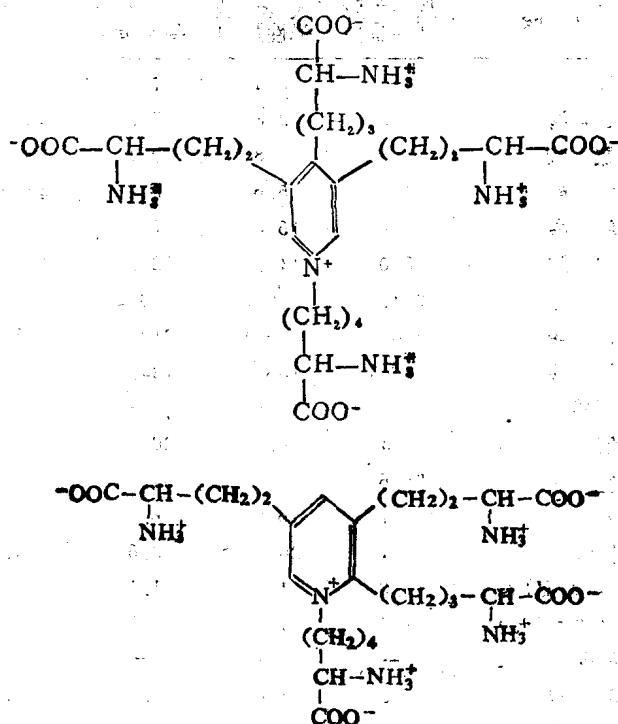


图1-3 赖链(赖氨酸)(上)和异赖链(赖氨酸)(下)

5. 含锁链(赖氨)素和异锁链(赖氨)素。(图1-3)

(二) 弹性蛋白的分子结构 弹性蛋白也是由氨基酸组成的肽链, 其特点是以锁链(赖氨)素和异锁链(赖氨)素为交联键, 连结而成。这两种特殊的氨基酸各自都具有4个羧基和4个氨基。锁链(赖氨)素的羧基和氨基位于吡啶环的1、3、4、5位的侧链上。异锁链(赖氨)素的羧基和氨基分布于吡啶环的1、2、3、5位的侧链上。一分子可结合2~4条肽链(图1-4)。这种交联键结合力较强, 稳定, 故弹性蛋白为不溶性。

Franzblan 等发现, 弹性蛋白的肽链除上述连结方式

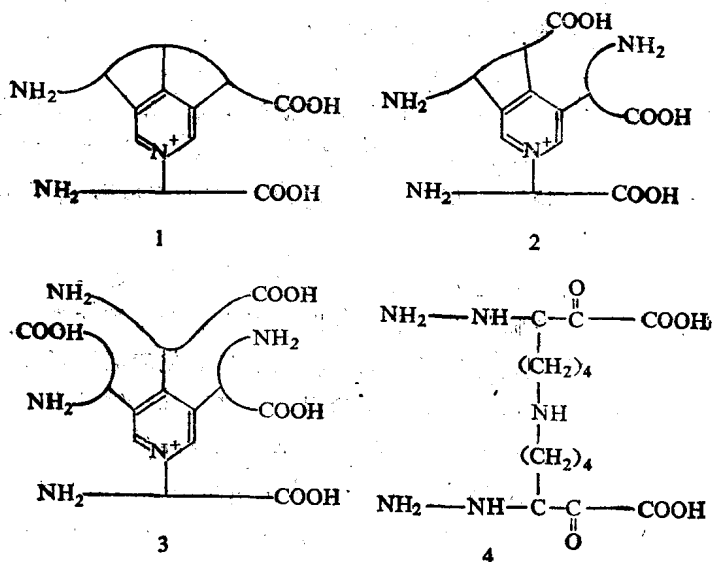


图1-4 弹性蛋白交键模式图

1. 一个锁链(赖氨)素可结合2条肽链; 2、3、4. 一个锁链(赖氨)素可结合3~4条肽链

外，赖氨正亮氨酸 (Lysionorleucine) 也作为交联键连结肽链 (图 1-5)。

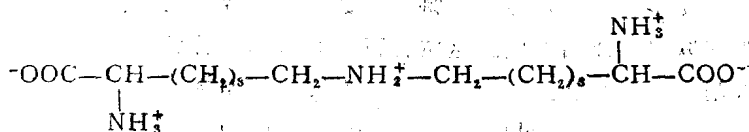


图1-5 赖氨正亮氨酸

赖氨正亮氨酸系 Ne-(5-氨基-5-羧基-戊烷基)-赖氨酸 [Ne-(5-amino-5-carboxy-pentanyl)lysine] 即一分子赖氨酸的 ϵ -氨基脱氢后成醛基，与另一赖氨酸分子的 ϵ -氨基成醛氨缩合而生成。

(三) 弹性蛋白的合成和分解 弹性蛋白合成的第一步，是在细胞 (成纤维细胞) 内合成一种可溶性弹性蛋白原 (Pro-elastin)，分泌到细胞外形成交联键连结，聚合成微纤维。弹性蛋白原和弹性蛋白比较，前者含少量锁链 (赖氨) 素、异锁链 (赖氨) 素及赖氨正亮氨酸，而赖氨酸含量较多。

已证明，铜缺乏可导致弹性蛋白代谢异常，如鸡患铜缺乏症时可见大动脉的弹性蛋白变性并因之导致血管破裂而死亡。这是因为铜缺乏先导致大动脉的氨基氧化酶活性降低，赖氨酸向锁链 (赖氨) 素转化障碍，后者及其交键减少，从而使弹性蛋白成为可溶性和弹性纤维的弹性降低。

早在1949年Balo'和 Banga 从胰组织中分离出一种酶，能溶解弹性蛋白，称为弹性蛋白酶 (Elastase)，以非活性酶原 (弹性蛋白酶原) 的形式分泌于胰液内，可被胰蛋白酶或肠激酶活化。弹性蛋白酶作用于中性氨基酸如亮氨酸和缬氨酸的羧基而水解肽链。Portridge 等将牛项韧带弹性蛋白