

红斑狼疮

许德清 主编

广东高等教育出版社

红 斑 狼 疮

许德清 主编

刘子君 钟幸福 郭秀筠
张曼华 熊 敏

广东高等教育出版社

红 斑 狼 疮

许德清 主编

*

广东高等教育出版社出版

广东省新华书店发行

广东省南海印刷厂印刷

787×1092毫米32开本 7.375印张 146千字

1986年7月第1版 1986年7月第1次印刷

印数1—3,000册

统一书号14343·3 定价1.80元

前 言

红斑狼疮是一种较为常见的结缔组织疾病，亦是典型的自身免疫性疾病。其发病率约占人口的10~80/10万。据美、日等国的统计为6.5~50/10万，女性的发病率更高。本病在我国的发病率目前尚无确切的统计，根据我们长期专科门诊的数字估计，广州市的患病率约为10/10万以上；据近年上海的调查是70/10万，又据全国各地医院的文献报告表明，本病在我国并不少见。

本病在临床上分为两大类：盘状型主要为皮肤损害，可引起面容的毁坏；而全身型则因各器官的病变而可危及生命。本病早期症状往往不典型，容易误诊为其他疾病而延误了诊治。

本病的病因尚未清楚。

五十年代发病两年内的死亡率高达80%，自从使用了肾上腺皮质激素以及免疫抑制剂等以后，以及诊断水平的不断提高，其死亡率已逐渐降低，据近年来统计，十年的存活率已达到85%。

但是，本病仍然是一个需要长期治疗的疾病，又由于病因未明，在诊断和治疗上还存在不少问题。所以本病在国内外都越来越引起临床工作者和免疫学家的重视。

红斑狼疮常出现多发性关节病或关节炎，有些类似风湿

或类风湿，而且同属于结缔组织疾病，所以国际的惯例将本病列入风湿疾病（Rheumatic Disease），并成立了“抗风湿性疾病联盟”或“风湿性疾病协会”，研究这类疾病。我国中华医学会亦于1982年3月在北京首次召开了“风湿病学”专题学术会议，1985年5月在南宁召开了第二次专题学术会议，交流和讨论了这类疾病的研究和防治经验，并在同年成立了专题研究协作组。它表明了本病在我国逐渐引起重视，并在各大城市设有专科门诊和病区；近年来，国内还陆续出版了有关书籍，如《结缔组织病》、《自身免疫病与治疗》等，但至今还没有有关本病的系统专著。有鉴于此，作者在1983年编著了《全身性红斑狼疮》一书，承蒙广东省卫生厅慢性病处的支持，内部印刷发行，但数量不多，远远不能满足广大医务工作者的需要，纷纷要求购书。为此，我们在原书的基础上作了全面的修订并增加了新的内容，特别是在诊断和治疗等方面的新进展、新经验。病理方面则以实验材料为基础，作了详细介绍，力求使之成为一本较系统地论述本病的专书，就以《红斑狼疮》为名正式出版。本书可供广大医务人员、医学生、特别是从事于内儿科、皮肤科临床与科研工作者阅读和参考。

本书包括病因、病理、临床症状、诊断与治疗等章。病因部分较系统地介绍了国内外对本病的见解与进展。病理部分是总结了中山医科大学病理学教研室多年来收集的尸解以及活检资料所作的论述。临床部分是我们多年的工作经验，并综合了国内外有关红斑狼疮的资料，在内容方面并着重地介绍了全身性红斑狼疮。有些问题今天尚未有统一的认识，亦按照原作者的看法列述，可供参考。

还必须说明的是，为了系统地阐述本病，对于红斑狼疮可能发生的严重情况，本书均作了介绍，但事实上本病的预后因具体情况有较大差异，并不是每个病人都如此严重。因此，临床医师对病人预后的估计与解释，要做具体分析，实事求是；而患病者及其家属在阅读本书时更应注意这一点，以免带来不必要的思想负担。

由于编著者水平所限，书中难免有失当和错误之处，恳请读者给予批评指正。

编 者

一九八六年一月

于中山医科大学

目 录

第一章 概论	(1)
第二章 病因	(6)
遗传因素	(6)
一、种族发病情况	(6)
二、家族发病情况	(7)
三、家族中血清学检查	(8)
四、新生儿红斑狼疮	(8)
五、红斑狼疮与基因关系	(9)
六、动物模型	(10)
发病诱因	(11)
一、病毒感染	(12)
二、紫外线辐射	(16)
三、药物	(17)
四、内分泌的影响	(18)
自身抗体与细胞免疫	(20)
一、非脏器特异性自身抗体	(20)
二、脏器特异性自身抗体	(29)
三、其他抗体	(30)
四、细胞免疫	(32)
第三章 发病机理	(34)
自然抗胸腺细胞毒性抗体	(34)

红斑狼疮自身免疫与胸腺的关系	(36)
自身抗体与Burnet氏的细胞株选择学说	(37)
自身抗体与组织损害的关系	(42)
红斑狼疮病变与血管炎	(44)
第四章 组织病理学改变	(46)
基本病理改变	(46)
一、苏木素小体形成	(46)
二、血管壁纤维素样变和嗜酸性透明物质沉积	(47)
三、血管外膜纤维组织增生	(48)
四、浆膜病变	(48)
五、浆细胞增多	(49)
六、肉芽肿和结节性坏死	(49)
各器官组织的病变	(50)
一、肾	(50)
二、脾	(52)
三、心	(53)
四、胸膜与肺	(56)
五、中枢神经系统	(58)
六、消化系统	(60)
七、淋巴结	(61)
八、关节与肌肉	(61)
九、皮肤	(62)
病理学的鉴别 附：病理图	(64)
第五章 临床症状	(66)
盘状红斑狼疮	(66)

亚急性皮肤型红斑狼疮·····	(68)
全身性红斑狼疮·····	(69)
一、一般症状·····	(70)
二、发病经过·····	(72)
三、症状分组与演变·····	(73)
四、皮肤损害·····	(75)
五、肾损害·····	(80)
六、心损害·····	(89)
七、肺、胸膜病变·····	(94)
八、精神神经症状·····	(98)
九、消化系症状·····	(104)
十、血液病变·····	(107)
十一、眼底病变·····	(109)
附：皮疹图	
第六章 实验室检查·····	(111)
红斑狼疮细胞检查·····	(111)
间接荧光法抗核抗体测定·····	(113)
血清DNA抗体测定·····	(116)
补体测定·····	(118)
一、血清总补体活性测定·····	(119)
二、血清C ₃ 含量测定·····	(122)
三、血清C ₄ 含量测定·····	(124)
冷球蛋白测定·····	(126)
免疫复合物测定·····	(127)
狼疮带试验·····	(130)
第七章 诊断与鉴别诊断·····	(132)

红斑狼疮的诊断标准	(132)
各种免疫检查的临床意义	(141)
红斑狼疮早期诊断问题	(144)
红斑狼疮的鉴别诊断	(144)
DLE与SLE的关系与区别	(148)
第八章 红斑狼疮的近似疾病	(152)
SLE样综合征	(152)
混合性结缔组织病	(156)
狼疮样肝炎	(158)
重叠综合征	(160)
第九章 治疗	(161)
盘状红斑狼疮的治疗	(161)
全身性红斑狼疮的治疗	(163)
一、肾上腺皮质激素	(164)
二、免疫抑制剂	(171)
三、免疫调节剂	(177)
四、其他药物与疗法	(178)
中医治疗	(184)
一、中医对红斑狼疮的辨证、分型与治疗	(184)
二、中西医结合治疗	(187)
三、红斑狼疮与中医免疫	(188)
附：常用中药处方	(189)
第十章 预后与观察	(195)
死亡原因	(195)
预后与脏器损害类型的关系	(197)
预后与年龄、性别关系	(198)

合并症的影响·····	(200)
季节、药物的影响·····	(202)
红斑狼疮与妊娠·····	(203)
红斑狼疮病情的监测·····	(204)
主要参考文献 ·····	(207)

第一章 概 论

红斑狼疮中“狼疮”两字的含义是狼咬的溃疡，亦有顽固难治的意思。在十九世纪以前，本病曾与结核菌所致的皮肤溃疡混淆，均称为狼疮。后来才加以区别，称本病为红斑性狼疮。事实上，本病的皮肤损害以红斑为主，溃疡并不多见。

红斑狼疮(Lupus Erythematosus, 简称L.E.), 它作为独立的皮肤疾患, 是由Cazenave在1851年首先提出的, 当时只认为它是一种皮肤的局部疾患, 多发生于青年女性。1872年Kaposi氏报告了本病的急性型, 引起人们的注意, 1895年Osler强调本病具有全身病变的性质, 1904年他又指出全身性红斑狼疮以脉管炎为病理基础。但对本病内脏病变的确认还是在本世纪二十年代之后, 1924年Libman和Sacks在病理解剖时发现, 出现红斑狼疮皮疹的病人中具有非典型疣状心内膜炎的病变, 并认为此病变不同于一般亚急性细菌性心内膜炎的病变。1940年Gross证实了上述的这种病变, 就是由本病所引起。因此, 对本病的全身病变性质开始有所认识。稍后又发现了本病的肾小球具有“铁线圈”样病变, 脾脏的中心动脉有“洋葱皮”样病变, 这些病变后来均被认为是本病的特征性病变。从此, 明确了在L.E.当中既有局部皮肤的病变, 又有侵犯全身各个系统的全身性病变的性质。只有皮肤病变的称为盘状红斑狼疮(简称DLE.), 具有全身多系统病变的称为全身性红斑狼疮(简称SLE.)。

自本世纪四十年代开始, 就认为红斑狼疮是胶原疾病

(Collagen diseases), 这是根据Klemperer所提倡的胶原病概念而来的, 当时除了SLE外, 尚有风湿热、类风湿、全身性硬皮病、结节性多动脉炎、皮炎等六种病, 同属于胶原疾病。这些组织在病理组织变化方面有共同的特征, 就是在细胞间质中出现纤维蛋白样变性 (Fibrinoid degeneration) 和粘液样水肿 (Myxomatous degeneration), Klemperer着眼于这些间质的变化, 认为这与胶原有关, 因而提出胶原病的概念。另外还有一层意义便是指这类疾病的发生, 起源于间质而不是起因于细胞本身, 因而有别于疾病发生的Virchow氏细胞病理学说。

然而, 随着生物化学的进步, 提取纤维蛋白样变性物质作化学分析的结果说明, 纤维蛋白样变性并不来自胶原纤维, 因对前者的分析中, 根本找不到作为胶原纤维特征性氨基酸的羟脯氨酸。进一步的研究发现, 纤维蛋白样变性和粘液样水肿, 是来自结缔组织中基质的变化以及血浆蛋白, 主要为球蛋白和纤维蛋白原的渗出、沉着, 说明这类疾病的发生不单是胶原的问题, 更重要的是基质的变化。于是, 有人认为胶原病这个名称欠妥, 而改称为结缔组织疾病 (Connective diseases), 更为全面些。但有些著作仍然保留胶原疾病的名称。

广义的结缔组织疾患, 几乎包括一切组织和器官的间质病变, 涉及的范围很广。如:

- 结缔组织的全身性炎症性疾病: 全身性红斑性狼疮;
- 结缔组织的代谢病: 淀粉样变;
- 结缔组织的老化: 动脉硬化症;
- 结缔组织的遗传病: Marfan症候群、Ehler danlos

症候群；

脏器纤维化疾病：肝硬化，肺纤维化；

结缔组织肿瘤；

骨及软骨的疾病：骨质疏松，骨化性肌炎。

而Klemperer当时所提出的六个胶原病包括SLE，只相当于上述结缔组织病中具有全身性炎症性特点的疾患，亦有人把原先六个胶原病称为免疫性系统性结缔组织病。

从上述情况可以看出，对本病的研究，在六十年代以前着重于病变部位与形态学的研究，这对本病的认识虽然打下了一定的基础，但对阐明其发病机制，没有起到原先所希望的作用。近二十年来对胶原组织的生理生化的研究，在结构及抗原性方面，也取得了一定的进展，但对本病的发病机制仍然帮助不大。

然而，人们在免疫学方面的进展，却开拓了对本病认识的新领域。早在1933年，F.Klinge对本病提出变态反应学说，当时尚缺乏确实的证据。1948年Hargraves在SLE患者的骨髓中找到了狼疮细胞，1953年Miescher, Fauconnet及Berand等证明引起狼疮细胞的LE因子，便是抗核抗体。随后Burnet提出了“细胞无性繁殖系选择”学说，推动了人们对自身免疫现象的认识与探讨。随着自身抗体检查技术的不断提高，人体中各种各样自身抗体的发现，以及对动物的自身免疫现象的认识，于是逐渐确立了自身免疫和自身免疫疾病的概念。1966年Machay提出了诊断自身免疫疾病的标准是：

1. 血清 γ 球蛋白在1.5g/100dl以上；
2. 血清中找到自身抗体；

3. 变性 γ 球蛋白沉着于病变部位;
4. 病变组织有淋巴及浆细胞的浸润;
5. 肾上腺皮质激素及免疫抑制剂的治疗显效;
6. 存在其他的自身免疫现象。

SLE不但能满足上述标准,还具有作为全身性(非器官特异性)自身免疫疾患的特征:

1. 全身性非感染性亦非肿瘤性的不断进行性疾患。与遗传性狼疮素质有关。

2. 临床上出现多器官损害及典型的症状;复发与缓解相互交替。

3. 情况多变,有多种自身免疫现象,特别是各种抗核抗体。

4. 病理组织方面以伴有纤维蛋白样变性的血管损害为特征,有时可找到苏木素小体。

近年来的研究进一步证明了SLE的患者的体液中有不少种类的自身抗体,其中抗DNA抗体与DNA形成免疫复合物,沉着于肾小球基底膜和血管壁上,在补体的协同作用下,引起肾损害和血管炎。因此,SLE被认为是自身免疫疾病。

由于SLE本身可发生多系统、多器官的损害,也可出现其他自身免疫性疾病的自身抗体,或者和其它自身免疫疾患的症状混合或重叠,所以有人(Dameshek)认为SLE是冰山的海面下部分,而特发性血小板减少性紫癜、溶血性贫血、肾炎等就象是冰山暴露在海面上的山峰部分。换言之,SLE是多种自身免疫疾患的基础,即所谓冰山理论(Iceberg Theory)。这种说法也许有些过分,但反映了SLE在自

身免疫疾患中的重要性以及它与其它自身免疫疾患的关系。

自身免疫病一般分为四类：

1. 非器官特异性（SLE、类风湿、皮肤炎等）；
2. 器官特异性（桥本氏病、重症肌无力等）；
3. 与感染、药物有关的（风湿热、急性肾小球肾炎）；
4. 与肿瘤有关的（多发性骨髓瘤、慢性白血病）。

因SLE具有非器官特异性，抗体较多，损害的靶器官亦不定，可累及全身各个系统各个器官，故列入第一类非器官特异性自身免疫病中。

总之，红斑狼疮从病因、病理到发病机制都非常复杂，牵涉到所有的器官组织。因此，研究其中的奥妙，阐明它的发病，不但对红斑狼疮本病的诊断治疗有帮助，也许还可能是解决这群疾病的总钥匙。

许德清

第二章 病 因

红斑狼疮的病因尚未完全明了, Alavcon Segovias认为是遗传因素(狼疮素质Lupus diathesis)和环境因素相互作用的结果, 遗传因素弱时, 发病需要强烈的外界刺激, 遗传因素强时可以自然发病。作为遗传因素的表面现象早就引起人们的注意, 但对其遗传的实质, 与基因的关系, 还正在研究当中。

遗传因素

一、种族发病情况

本病遍及所有的种族, 但某些种族似乎多些。在法国更常见于其他地中海国家的移民, 而法国出生者则少见。美国黑人的发病率高于白人三倍, 黑人女性尤高, 分别为53/10万和408/10万, 但在非洲却并不多。据外国文献报道中国血统的人患SLE比其他东方国家及西方国家的人群要多。据估计一般妇女患SLE约为1/2000, 而香港、新加坡的中国人妇女和美国、西印度群岛、南非的黑人的发病率接近1/250。上海纺织职工3万多人的初步调查, 患病率为70.41/10万, 女性患病率为113.33/10万。在白人中英 国低于美国及西印度。有人认为高加索族人患本病比其他种族少见。

种族发病率的差异原因很复杂, 但有人认为与居住、饮食无关, 而与平时的 γ 球蛋白水平有关, 黑人的 γ 球蛋白较高。