

实用风湿病学

SHI YONG FENG SHI BING XUE

李文敬
孙希志 主编
曹导源

山东科学技术出版社

实用风湿病学

李文敬 孙希志 曹导源 主编

山东科学技术出版社

一九八七年·济南

主 编 李文敬 孙希志 曹导源
编 写 李文敬 孙希志 曹导源
姚君慎 王以良 于乃贻
王传朴
绘 图 王传朴
审 稿 杨亚超

责任编辑 初世均

实用风湿病学

李文敬 孙希志 曹导源 主编

*

山东科学技术出版社出版

山东省新华书店发行

山东新华印刷厂潍坊厂印刷

*

787×1092毫米 16开本 25.5印张 4插页 577千字

1988年2月第1版 1988年2月第1次印刷

印数：1—5,000

ISBN 7—5331—0286—X/R·74

定价 6.65 元

前 言

风湿病学是以风湿性疾病为研究对象的一门新兴学科。目前,国际上通用的风湿病学概念,几乎涉及到所有的骨关节肌肉疾病,其中包括自身免疫性、退行性、代谢性、感染性与遗传性疾病等。它是一门与多专业有关的边缘学科,近年来已发展成为临床免疫学的重要组成部分。

风湿病是常见病、多发病。它变化多,病程长,常常导致劳动力丧失,甚至死亡,严重影响着人们的健康。在我国,1982年召开了第一次全国风湿病学会,1985年又召开了第二次全国风湿病学会,并成立了中华医学会风湿病学会。这标志着我国对风湿病学的研究,已进入一个新的历史阶段。但目前国内尚无关于风湿病学的专著出版。为促进风湿病学研究,搞好风湿病的防治工作,不断提高人们的健康水平,我们认真总结了自己多年来的临床体会,参阅国内外部分文献资料,编写成《实用风湿病学》一书。

本书共15章,50多万字,分基础理论与临床两大部分。基础理论部分简要介绍了风湿病的概论、风湿病的生理、风湿病的免疫学基础、风湿病的病理,以及风湿病的诊断方法与治疗方法等知识;临床部分则详细讲述了先天性风湿病、经典胶原病、非感染性肉芽肿病、代谢性骨关节病、血管炎、血清反应阴性的多关节炎、重叠综合征、边缘性风湿病等80余种风湿病的病因与发病机理、病理、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断、治疗和预后等。内容新颖,资料丰富,理论与临床兼顾,重点突出实用,语言文字也较通俗易懂。为了帮助读者理解,书中还附有部分技术插图。可供内科、外科、儿科、眼科、耳鼻喉科、口腔科、皮肤科与放射科等医师学习与临床工作中参考。

由于水平所限,书中可能存有错误和不妥之处,恳请广大读者批评指正。

编 者

于昌潍医学院附属医院

一九八六年七月

目 录

第一章 概论	1
第一节 风湿病概念	1
第二节 风湿病分类	2
第三节 风湿病研究近况	4
第二章 风湿病生理学基础	6
第一节 组织学特征与生理功能	6
第二节 胶原的生物合成与代谢	11
第三节 糖蛋白与蛋白多糖	14
第三章 风湿病的免疫学基础	17
第一节 与风湿病有关的细胞	17
第二节 与风湿病有关的活性物质	20
免疫球蛋白	20
补体系统	23
淋巴激活素	33
第三节 机体的免疫反应	35
第四节 免疫耐受性	38
第四章 风湿病的病理生理	42
第一节 变态反应及其分类	42
第二节 自身免疫与免疫网	43
第三节 风湿病与自身免疫病的 关系	45
第四节 自身免疫病的发病机理	47
第五节 组织损伤机理	50
免疫复合物介导的组织损伤	51
细胞免疫介导的组织损伤	56
免疫复合物性损伤与细胞免疫性损 伤间的相互影响	61
第六节 风湿病的遗传素质	62
第五章 风湿病的诊断	68
第一节 病史收集	68
第二节 体格检查	69

第三节 辅助检查	71
化验检查	71
X线检查	72
免疫学检查	78
皮肤活体组织检查	84
心电图检查	84
第六章 风湿病的治疗	85
第一节 抗炎治疗	85
肾上腺糖皮质激素类药物	85
非肾上腺皮质激素类消炎抗风湿药	90
第二节 免疫调节治疗	93
免疫抑制类药物	93
免疫刺激剂	97
中草药免疫治疗	98
第三节 手术治疗	98
第七章 先天性风湿病	100
第一节 艾一荡氏综合征	100
第二节 马凡氏综合征	103
第三节 假性弹性黄色瘤病	105
第四节 成骨不全症	107
第五节 粘多糖病	109
粘多糖病Ⅰ型	110
粘多糖病Ⅱ型	113
粘多糖病Ⅲ型	114
粘多糖病Ⅳ型	115
粘多糖病Ⅴ型	116
粘多糖病Ⅵ型	117
粘多糖病Ⅶ型	118
粘多糖病Ⅷ型	118
粘多糖病Ⅸ型	119
第六节 粘多糖病边缘性疾病	119

粘脂病 I 型	120	I 型免疫母细胞性淋巴腺病	234
粘脂病 II 型	121	II 型免疫母细胞性淋巴腺病	236
粘脂病 III 型	122	第六节 Vogt—小柳—原田氏	
粘脂病 IV 型	123	综合征	237
甘露糖甙病	123	第七节 多中心性网状组织细胞	
岩藻糖甙病	124	增生症	241
Austin 型幼儿脑磷脂病	125	第十章 代谢性骨关节病	243
GM ₁ 神经节甙脂病	126	第一节 痛风	243
天冬氨酸葡萄糖胺尿症	128	第二节 假性痛风	252
第七节 费波瑞氏病	129	第三节 淀粉样变性	255
第八节 沃纳氏综合征	131	第四节 褐黄病	259
第九节 同型胱氨酸尿症	134	第五节 血色病	261
第八章 经典胶原病	139	第十一章 血管炎	265
第一节 类风湿病	139	第一节 系统性血管炎	266
类风湿性关节炎	139	经典型结节性多动脉炎	266
费耳堤氏综合征	149	变应性肉芽肿	272
卡普兰氏综合征	151	系统性坏死性血管炎—重叠	
幼年型类风湿性关节炎	152	综合征	275
第二节 红斑性狼疮	158	第二节 过敏性血管炎	275
慢性盘状红斑狼疮	159	第三节 过敏性血管炎的亚型	277
系统性红斑狼疮	160	血清病和血清病样反应	277
亚急性皮肤红斑性狼疮	173	享诺—许兰氏综合征	279
药物诱发的类狼疮综合征	175	关节炎—紫癜—肾炎综合征	281
第三节 多发性肌炎	179	肺出血—肾炎综合征	284
第四节 硬皮病	183	第四节 韦格内氏肉芽肿	287
第五节 硬肿症	194	第五节 淋巴瘤样肉芽肿	291
第六节 嗜酸性筋膜炎	195	第六节 巨细胞动脉炎	294
第七节 风湿热	198	颞动脉炎	294
第八节 多动脉炎	205	多发性大动脉炎	296
第九章 非感染性肉芽肿性风湿病	206	第七节 皮肤—粘膜—淋巴结综	
第一节 结节病	206	合征	301
第二节 脂膜炎	215	第八节 结节性红斑	305
结节性液化性脂膜炎	215	第九节 血栓闭塞性脉管炎	306
游走性结节性脂膜炎	217	第十节 多形性渗出性红斑	309
回归热型结节性非化脓性脂膜炎	218	第十一节 白塞氏病	310
第三节 回归性多软骨炎	221	第十二节 其他血管炎	317
第四节 慢性活动性肝炎	225	科干氏综合征	317
第五节 免疫母细胞性淋巴腺病	233	血管炎前期综合征	318

第十二章 血清反应阴性的多

关节炎321

第一节 强直性脊柱炎321

第二节 牛皮癣性关节炎328

第三节 赖特尔氏综合征335

第四节 斯梯尔氏病340

第五节 溃疡性结肠炎关节炎344

第六节 克隆氏病关节炎350

第七节 惠普尔氏病354

第十三章 风湿病的重叠358

第一节 干燥综合征358

第二节 混合结缔组织病362

第三节 重叠综合征367

第十四章 骨关节病372

第一节 骨关节炎372

原发性骨关节炎372

继发性骨关节炎375

第二节 大骨节病375

第十五章 边缘性风湿病380

第一节 软组织风湿病380

第二节 高嗜酸粒细胞综合征383

第三节 血栓性血小板减少性紫癜387

第四节 斯维特氏综合征390

第五节 纤维化综合征393

主要参考文献396

第一章 概 论

第一节 风湿病概念

风湿病的概念是在医学期长期发展过程中逐渐完善起来的。20世纪初,医学界致力于研究风湿病的原因,当时认为风湿病的发病与过敏性疾病有关,抗原是异性蛋白,同时发现当患有过敏性疾病时,在结缔组织中可见到特有的类纤维蛋白坏死。美国病理学家克来姆普尔(Klemperer)对系统性红斑狼疮和系统性硬化症病人进行了详细的病理检查发现,病变广泛侵犯心、肾、皮肤等脏器,基本病变是胶原组织的类纤维蛋白变性,并提出结缔组织系统胶原病的概念。1942年他把这种特征性疾病加以综合,称之为“弥漫性胶原病”,所包括的疾病有风湿热、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、皮肤炎、多动脉炎、类风湿性关节炎等六种。以后随着医学的进展,胶原病的概念也相应发生了很大变化。首先,从病理学上有类纤维蛋白坏死的特征来说,除上述疾病外,尚有许多其他疾病也具有这种病理特征。另外,目前已知,除了胶原病外,尚有许多疾病可发生包括胶原在内的结缔组织类纤维蛋白坏死,其中有些疾病是由非过敏因素引起的,所以克来姆普尔提出的所谓胶原病的概念,仅是病理组织学上的概念。

1969年以来,日本的大高裕一等提出了包括经典胶原病在内的广义结缔组织病概念。尽管以前有人曾采用过结缔组织病的概念,但他们仍把经典胶原病看作是结缔组织

病的同义词。大高裕一等认为,胶原纤维中胶原蛋白是其组成成分之一。在胶原病时,由于构成胶原纤维的全部成分都发生了变化,因而以称之为结缔组织病较为合适。

在上述情况下的结缔组织,包括了软骨和骨、滑囊和肌肉等,因这些组织中也有胶原纤维,所以结缔组织病还包括侵犯骨关节和软骨的其他多种疾病。从临床角度则统称为风湿病。

在经典胶原病的研究中,根据对风湿病的认识,人们特别注意的是细胞外成分和细胞间质的变化,另外还注意到对有形成分纤维,无定形成分基质的生理、病理生理的研究等。但在当时因受研究手段的限制,遇到不少困难。最近十多年来,由于电子显微镜的应用,人们发现了观察细胞以外成分、尤其是观察基质的方法,如电镜检查、电镜组织化学、组织化学、酶组织化学、荧光抗体法的免疫组织化学等方法,使风湿病的研究取得了新的进展,因而在其病因、病理、诊断、治疗等方面,也都有了很大的发展。

现在认为,自身免疫性风湿病的基本病理变化为疏松结缔组织粘液样水肿和类纤维蛋白变性,同时伴有淋巴细胞、浆细胞浸润。晚期可有透明样变或硬化。

以往将类纤维蛋白变性误认为是胶原纤维变性的产物(羟脯氨酸)。现已证实类纤维蛋白中不存在胶原纤维的组成成分羟脯氨酸,并且认为在发生类纤维蛋白变性之前,必须先有基质中蛋白质-粘多糖复合物破坏,从而导致游离的粘多糖及粘多糖解聚产

物增多,结果使毛细血管通透性升高,血清蛋白中的碱性蛋白即纤维蛋白原渗出血管,与游离的粘多糖解聚产物接触而形成类纤维蛋白,目前认为这是风湿病主要累及的组织——结缔组织的病理改变。

风湿病包括多种侵犯肌肉骨骼系统如关节、肌肉、韧带、滑囊和内脏血管以及结缔组织成分的各种疾病,它可为原发并局限于肌肉骨骼系统如退行性骨关节病,也可能是具有多系统受累的全身性疾病如典型性胶原病和代谢性骨关节病。

第二节 风湿病分类

在克来姆普尔(Klemperer)提出所谓六种经典胶原病之后,20余年间,与这六种疾病相类似的疾病也逐渐被包括到这类疾病之中,如血栓性血小板减少性紫癜、过敏性或肉芽肿性血管炎、巨细胞动脉炎、肾硬化症、干燥综合征、白塞氏病、韦格内氏肉芽肿、回归热型结节性非化脓性脂膜炎(Weber—Christian综合征)、过敏性紫癜、血栓闭塞性脉管炎、动脉硬化症、血清病、肾小球肾炎、弥漫性致纤维性肺泡炎(Hamman—Rich综合征)、马凡(Marfan)氏综合征、赫勒(Hurler)氏综合征、淀粉样变性、结节性红斑、溃疡性结肠炎及回归性多软骨炎等。

关于风湿病的分类,各家学说纷纭。库斯克森(Huskison)氏等认为风湿病与关节炎具有相似的含义,在由他主编的《关节病大全》中,按病因将各种关节病分为13类,共包括关节病200余种,可以说分类详细,病种齐全,但其中许多疾病在我国并不存在,并且有些关节病只是某些全身疾病的次要表现,实际上并无多大临床意义。梅森(Mason)氏则将关节病分为五大类,包括炎症性关节病(指原因不明者)、特殊感染性关

节炎、退行性骨关节病、代谢沉积性骨关节病,以及其他关节病(如凝血因子缺陷、过敏反应、神经疾病、恶性肿瘤等)共50多种。吉林兰德(Gilliland)氏等根据病变发生的解剖部位,将关节病分为关节周围疾病和关节病两大类,后者包括软骨、韧带、滑膜等疾病。在滑膜疾病中,又按病因将其分为六类。但许多关节病往往同时累及周围组织。侵犯滑膜的关节炎也可波及软骨。因此,对病变的具体解剖部位常难划分。这种分类方法适用于X线诊断。

一、美国风湿病学会分类法

近年来,美国风湿病学会根据病因、发病机理和发病部位,将关节炎及风湿病分为13个类别,包括各种关节病80多种。由于分类详细,而且纲目清晰,现已逐渐被许多国家和地区所采用。

(一)原因不明的多发性关节炎 ①类风湿性关节炎;②幼年型类风湿性关节炎;③强直性脊柱炎;④牛皮癣性关节炎;⑤赖特氏综合征(Reiter氏综合征)。

(二)结缔组织病 ①系统性红斑狼疮;②结节性多动脉炎;③硬皮病(进行性系统性硬化症);④多发性肌炎;⑤其他。

(三)风湿热。

(四)退行性关节疾病 即骨关节炎和骨关节病,可分原发性与继发性两种。

(五)非关节性风湿病 ①纤维组织炎;②椎间盘和下背综合征;③肌炎与肌痛;④滑囊炎;⑤腱滑囊炎;⑥筋膜炎;⑦腕管综合征;⑧其他。

(六)常伴发关节炎的疾病 ①结节病;②回归性多软骨炎;③过敏性紫癜;④溃疡性结肠炎;⑤局限性肠炎;⑥惠普尔氏病(Whipple disease);⑦干燥综合征;⑧家族性地中海热;⑨其他。

(七)伴发于感染的关节疾病 ①细菌性,包括布氏杆菌病、淋菌病、结核病、肺炎球

菌感染、沙门氏菌感染、葡萄球菌感染、白色念珠菌感染、梅毒、雅司螺旋体、其他；②立克次氏病；③病毒性；④霉菌性；⑤寄生虫性；

(八) 创伤或神经疾病 ①创伤性关节炎；②梅毒(第三期)；③糖尿病；④脊髓空洞症；⑤肩手综合征；⑥机械性关节紊乱；⑦其他。

(九) 伴发于代谢或内分泌异常的关节病 ①痛风；②褐黄病；③血友病；④血红蛋白病；⑤无丙种球蛋白血症；⑥脑甾脂网状细胞病；⑦甲状旁腺功能亢进；⑧肢端肥大症；⑨甲状腺功能低下；⑩坏血病；⑪结节性黄瘤病；⑫其他。

(十) 肿瘤及类肿瘤 ①滑膜瘤；②色素性绒毛结节性滑膜炎；③腱鞘巨细胞瘤；④原发性邻近关节骨肿瘤；⑤转移性骨瘤；⑥白血病；⑦多发性骨髓瘤；⑧关节组织良性肿瘤；⑨其他。

(十一) 过敏及药物反应 ①血清病性关节炎；②药源性关节炎；③其他。

(十二) 先天性风湿病 ①马凡氏综合征；②粘多糖病；③艾一荡氏综合征；④假性弹性黄色瘤；⑤成骨不全症；⑥费波瑞氏综合征；⑦沃纳氏综合征；⑧同型胱氨酸尿症。

(十三) 其他 ①淀粉样变性；②无菌性骨坏死；③白塞氏病；④假性痛风；⑤渗出性多形性红斑；⑥结节性红斑；⑦肥大性骨关节病；⑧幼年型骨关节炎；⑨分裂性骨关节炎；⑩类脂质皮肤关节炎；⑪肋软骨炎；⑫其他。

二、修正分类法

最近,克里斯山(Christion)氏将上述分类略加修正,既保证了原分类的系统性和完整性,又突出了重点,并增加了一些新的病种,似乎更适合于临床。现将其分类方法叙述如下:

(一) 原因不明的多关节炎 ①类风湿性关节炎；②幼年型类风湿性关节炎；③强直性脊柱炎；④牛皮癣性关节炎；⑤赖特氏综合征；⑥其他。

(二) 结缔组织病 ①系统性红斑狼疮；②硬皮病(进行性系统性硬化症)；③多发性肌炎及皮肌炎；④坏死性动脉炎及其他血管炎。

(三) 风湿热。

(四) 退行性骨关节病 ①原发性；②继发性。

(五) 非关节性风湿病 ①纤维组织炎；②椎间盘及下背部综合征；③肌炎与肌痛；④滑膜炎。

(六) 常伴发关节炎的疾病 ①结节病；②回归性多软骨炎；③过敏性紫癜；④溃疡性结肠炎；⑤局限性肠炎；⑥惠普尔氏病；⑦干燥综合征；⑧家族性地中海热；⑨其他。

(七) 伴发于已知感染原的关节炎 ①细菌性；②立克次氏体性；③病毒性；④霉菌性；⑤寄生虫性。

(八) 创伤性或神经疾病 ①创伤性关节炎；②神经病性关节病(Charcot 关节病)；③机械性关节紊乱。

(九) 并发于生化及内分泌异常的关节病 ①痛风；②假性痛风；③褐黄病；④血友病；⑤血红蛋白病；⑥无丙种球蛋白血症；⑦高雪氏病；⑧甲状旁腺功能亢进；⑨肢端肥大症；⑩甲状腺功能低下；⑪坏血病；⑫结节性黄瘤病(高血脂症Ⅱ型)；⑬血色病；⑭其他。

(十) 新生物。

(十一) 过敏及药物反应。

(十二) 其他疾病 ①绒毛结节性滑膜炎及腱滑膜炎；②结节性红斑；③白塞氏病；④缺血性骨坏死；⑤多形性渗出性红斑；⑥幼年型骨关节炎；⑦多中心性网状组织细胞

病；⑧肥大性骨关节病。

虽然以上所述的两种分类方法既详细又系统，但并不完全适合我国的实际情况。同时随着近代医学科学及临床免疫学的发展，美国风湿病学会对风湿病的分类也不能反映出风湿病的近况。为了使美国风湿病学会的分类法更加适合于我国国情，并尽可能地反映出近代风湿病的近展，作者参考英、美、日等国近年来出版的《临床免疫学》、《免疫性疾病》、《风湿病学》等大型专著10余种，查阅了大量国内外有关风湿病的文献杂志，在美国风湿病学会分类的基础上，结合近代临床免疫学观点，对某些病种按其共同的主要病理改变特征进行归类，例如把以血管炎症坏死性改变为主要病理特征的结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿、巨细胞动脉炎等十多个病种归属为一类；把以肉芽肿为主要组织学改变的结节病、脂膜炎及回归性多软骨炎等十多种疾病归属为一类；另外还根据以类风湿因子阴性为共同免疫特征的强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎及克隆氏病等7个病种列为一类；其他疾病则基本上遵循着美国风湿病学会的分类方法。不论新归并的病类，还是保留该学会分类法的病类，均补充了近年来新发现的病种。至于重叠综合征，则因其不同的自身免疫性胶原病具有相互移行和重叠的特征，故又把该类疾病另归一类。由于创伤性、神经性关节疾病及感染性关节炎纯属外科病，故本书中不予介绍。

第三节 风湿病研究近况

风湿病在世界各国均属多发病，在我国也不例外。在美国丧失劳动能力的人中，风湿病人占第二位。在我国虽无准确的统计资料，但从临床观察看来，该类疾病确实是多发病、常见病，而且其中某些疾病在我国较世界其他国家尤为多见。

风湿病是以风湿性疾病为研究对象，是一门新兴学科，目前尚未被人们所重视，因而当听到风湿病这一名词时，人们就习惯于联想到以风湿热、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等为代表的一组疾病。然而目前国际通用的概念，风湿病所包括的内容几乎涉及到所有的骨关节和肌肉疾病，其中包括自身免疫性、遗传代谢性及退行性骨关节病等。由此可见，风湿病不仅是内科学的问题，而且还是一门与许多其他医学专业有关的边缘学科，近年来又发展成为临床免疫学的重要组成部分。事实上，风湿病与免疫学是相互促进的。从国外的发展来看，自身免疫已成为二者研究的重点，并开始出现了一些自身免疫研究中心。由于医学免疫学的发展和对自身免疫病的研究，所以目前风湿病在各方面都有较快的发展。现将国际上对风湿病研究的近况归纳介绍如下：

一、诊断水平的提高

在五十年代，类风湿因子(RF)和狼疮细胞曾对诊断自身免疫性风湿病起过重要的推动作用。随着免疫生物学和免疫化学的进展，人们已充分认识到机体免疫系统的发展、免疫活性细胞的起源、分化和功能，以及免疫反应的调节机理，并通过体内和体外实验研究充分证实了风湿病的发生是因机体免疫调节功能失调所造成的。免疫化学研究已确定了参与风湿病致病的免疫分子结构、种类和功能，如类风湿因子、补体系统、淋巴激活素等。免疫荧光技术和免疫电子显微镜技术的发展，已肯定了这类疾病病理损伤组织中的免疫病理改变及致病物质(即免疫复合物)，该种致病物质就是由自身抗体、补体等所组成的。通过免疫化学和免疫荧光技术的综合应用，从而建立了抗核抗体(ANA)、抗DNA抗体、Sm抗体(可提取的核抗原中对核糖核酸酶不敏感的抗体)、免疫复合物、RNP抗体(核糖核蛋白抗体)以及狼疮

带试验等,这就为风湿病的诊断、鉴别诊断及研究提供了较敏感而且特异性高的免疫学检查方法,并且对其研究也有巨大的推动作用。

在整个免疫学发展过程中,又出现了免疫学的新分支,即免疫遗传学。由于免疫遗传学的建立,从而肯定了人类白细胞抗原(HLA)对免疫反应的调控作用。通过大量的实验研究证实,HLA与许多风湿病有相关作用,如强直性脊柱炎与HLA-B₂₇相关。这样,对可疑的病例进行该种HLA表现型测定,便可肯定诊断。自身免疫性风湿病基本上都与HLA相关,通过每种风湿病相应HLA表现型的检测,可以进一步明确诊断。

二、治疗水平的提高

随着近代免疫学的发展,现已建立了许多特异性高而且敏感的检测风湿病的实验方法,因此使许多风湿病能够得到早期诊断。如通过Sm抗体测定可以早期诊断可疑性系统性红斑狼疮,从而早期进行治疗和随访,延缓病情发展,改善预后。对早期表现为骶髂关节炎的强直性脊柱炎病人进行HLA-B₂₇定型,可以早期明确诊断,让病人早期进行功能锻炼和治疗,阻止病情发展,并能减轻致残后果。另外,由于对风湿病的发病机理有较清楚的了解,认识到风湿病的组织损害是由于体内免疫调节功能紊乱所造成的,因此,通过纠正免疫功能紊乱来治疗风湿病,可以取得较好的疗效。大多数风湿病病人体内体液免疫过剩,利用免疫抑制剂进行治疗,可使病情明显缓解,延缓疾病的发展,延长病人的存活时间。再者,病人体内体液免疫亢进是由于Ts细胞功能缺损所引起的,通过应用非特异性T细胞功能刺激剂如左旋咪唑来提高Ts细胞功能,加强Ts细胞对抗体产生细胞的抑制作用,可间接地抑制体液免疫的过剩状态,抑制病变的活动性,改善病人的症状和预后。目前采取对体液免疫作用较强的糖皮质激素与T淋巴细胞刺激剂联合用

药,取得了较理想的疗效,同时也大大减少了激素的副作用,如继发性感染等。应用小剂量的免疫抑制剂与免疫刺激剂,也可获得同样的效益。

目前国外已采用血浆去除法、胸导管引流法、全身照射法等,对风湿病进行治疗,这是由于对疾病有了新的认识而试用的。这些方法虽未被广泛应用,但它开拓了人们的思想。

三、新病种的不断发现

由于近代免疫学的发展,现已建立起许多对风湿病特异性高而且敏感的实验方法。因此,新的风湿疾病也不断被人们发现。夏普(Sharp)氏(1971)建立了RNP抗体检测方法,从而发现了一种新的风湿病,即混合结缔组织病(Mixed connective tissue disease,简称MCTD)。舒尔曼(Shulman)氏(1974年)通过临床和免疫学研究发现一种需与进行性系统硬化症仔细鉴别的新风湿病,即伴嗜酸粒细胞增多症的弥漫性嗜酸性筋膜炎。同年,卢克斯(Luks)氏等人又发现了一种称之为免疫母细胞性淋巴瘤病,近年来有人将该综合征分为两型:免疫母细胞性淋巴瘤病和T细胞淋巴瘤样免疫母细胞淋巴瘤病,以往常把此病误诊为何杰金氏病。弥漫性嗜酸粒细胞增多性胶原病也是70年代才引起人们注意的一种新的自身免疫性风湿病。

日本学者本间光夫(1975)提出了重叠综合征这一概念。重叠综合征意味着各种自身免疫性风湿病间相互重叠存在,例如系统性红斑狼疮与类风湿性关节炎重叠;也意味着各种风湿病和非风湿病性自身免疫病重叠存在,例如进行性系统硬化症与桥本氏甲状腺炎重叠。以后,许多作者相继完善了各种重叠综合征的免疫学及临床病理特征。重叠综合征这一事实充分说明,风湿病是由自身免疫反应所引起的,也说明各种风湿病可以相互移行和转化。

第二章 风湿病生理学基础

结缔组织是体内具有支持连接作用和防御保护作用的一类基本组织。它的种类很多,分布也很广。人体的骨骼、软骨、腱、韧带、筋膜、血液和脂肪等,都属于结缔组织。它们虽然有的很硬,有的很柔软,有的还能流动,但都具有共同的构造特点、共同的起源和相似的机能,因此可把它们归属为一类。

结缔组织虽然同其他基本组织一样,也是由细胞和细胞间质组成,但在构造上它又有着自己的特点:①细胞形态多种多样,且分散在大量的细胞间质内;②细胞间质有基质和纤维两种成分。基质在各种结缔组织中表现形式不同,有的是能流动的液体如血液;有的是粘度不同的胶状物质,如疏松结缔组织;有的是半固体或固体,如软骨和骨。纤维呈细丝状,包埋在基质中。

结缔组织起源于胚胎时期的间充质,含有间充质细胞和多量稀薄的基质。间充质细胞呈星状,有几个突起,相邻的细胞以突起相连而呈网状。胞核较大,核仁明显,细胞质呈弱嗜碱性。间充质细胞是分化程度很低的细胞,在胚胎发育过程中能分化成各种结缔组织,还能分化成血管内皮与平滑肌等。

第一节 组织学特征与生理功能

结缔组织主要包括疏松结缔组织、致密结缔组织、脂肪组织、网状组织、软骨组织、骨组织和血液。在体内,结缔组织主要起支持连接作用,有些还具有营养和防御保护等

作用。

一、疏松结缔组织

疏松结缔组织由纤维(胶原纤维、弹性纤维、网状纤维)、基质和细胞(成纤维细胞、巨噬细胞、浆细胞、肥大细胞、脂肪细胞、未分化的间充质细胞和其他白细胞)组成。

疏松结缔组织分布于器官之间(如皮肤与肌肉之间)、组织之间(如肠壁的两层肌肉组织之间)、甚至可分布于细胞与细胞之间(如心肌细胞之间)。其结构特点是纤维分布比较疏松,基质相对较多。具有支持、连接、营养、防御、保护和创伤修复等功能。

(一) 纤维

1. 胶原纤维 新鲜时呈白色, H-E 标本染色着浅红色, 通常集合成粗细不等的纤维束, 呈波浪状, 互相交织分布。在电镜下, 胶原纤维是由很细的胶原原纤维集合而成, 而胶原原纤维又由许多微原纤维组成。微原纤维有明暗交替出现的周期性横纹。胶原纤维由胶原蛋白组成, 含有多种氨基酸, 如甘氨酸、脯氨酸和羧脯氨酸等。胶原蛋白占人体蛋白的 $1/4 \sim 1/3$, 真皮、腱、韧带、筋膜的大部分是由胶原蛋白形成的。其物理特性是韧性大, 抗拉力强。维生素 C 与胶原纤维的形成有密切关系, 当体内严重缺乏维生素 C 时, 胶原纤维的形成就会发生障碍。

2. 弹性纤维 新鲜时呈黄色, 有较强的折光性。一般比胶原纤维细, 有分支, 交织成网。在光镜下呈均质状, 发亮。于电镜下观察, 弹性纤维是由糖蛋白形成的微原纤维, 集合成束。弹性纤维是由弹性蛋白组成, 含

有很多氨基酸,大约有 $1/4 \sim 1/3$ 的碱性和酸性氨基酸, $1/10$ 的羟脯氨酸,还有甘氨酸、脯氨酸、酪氨酸和缬氨酸等。

3. 网状纤维 是一种较细的纤维,有分支,互相交织成网。在 H-E 染色标本上不能着色。因用浸银法能染成黑色,故又称嗜银纤维。网状纤维的化学成分与胶原纤维的化学成分是一样的,都是胶原蛋白,于电镜下也可见有周期性横纹。其嗜银性是因网状纤维上包有较多的糖蛋白所致。网状纤维主要分布在上皮的下方、毛细血管周围、造血器官和淋巴器官等处。

(二) 基质 是一种粘稠的均质性凝胶状物质,主要化学成分是蛋白多糖(即酸性粘多糖)、透明质酸、硫酸软骨素与蛋白质。这些物质在基质中形成分子筛,可使小于其孔隙的物质(如水溶性电解质、气体分子、代谢产物、白蛋白等)通过。这也是血液与组织细胞之间进行物质交换的重要条件。对大于孔隙的颗粒物质(如细菌等),则起屏障作用,可将它们限制在局部,从而有利于动员白细胞和巨噬细胞就地消灭,防止蔓延。有些细菌能分泌透明质酸酶(癌细胞也含有透明质酸酶),能分解透明质酸,破坏其屏障结构,因而使细菌扩散,以致感染区域扩大。

组织液是从毛细血管动脉端血浆渗出的成分。组织液对组织和细胞的物质交换起着重要作用。组织和细胞不断从组织液内获得营养物质和氧,并不断将二氧化碳等代谢产物排入组织液内,经毛细血管静脉端回流到血液内。还有一部分组织液可渗到毛细淋巴管,形成淋巴液。组织液不断循环更新,以提供组织和细胞生存的适宜环境。

(三) 细胞 疏松结缔组织中散在着成纤维细胞、巨噬细胞、浆细胞、脂肪细胞、肥大细胞和未分化的间充质细胞,此外还有来自血液的其他几种细胞。

1. 成纤维细胞 这种细胞在疏松结缔

组织内数量多且分布广,常位于胶原纤维附近。功能活跃的成纤维细胞体较大、扁平,有突起,轮廓不甚清楚,细胞核大,着色较浅,核仁大且明显,细胞质呈弱嗜碱性。在电镜下可见细胞质内有较丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体,这说明成纤维细胞合成蛋白质的功能旺盛,有形成纤维和基质的功能。这种功能在人体生长发育时期和创伤修复过程中表现得尤为明显。功能不活跃的成纤维细胞又称纤维细胞,呈梭形,有突起,细胞核较小,染色较深,核仁不明显。

2. 巨噬细胞 数量多且分布广。具有吞噬作用和吞饮作用。细胞呈圆形、椭圆形或不规则形,有粗而短的突起,能作变形运动,细胞核小而着色较深。在电镜下,细胞表面有很多皱褶及指状突起,细胞质内含有大量初级溶酶体、次级溶酶体、吞饮小泡和吞噬体。此外,还有微管束和微丝束,参与细胞的变形运动和吞噬作用。

巨噬细胞受到某些化学物质(如细菌的产物,在细菌作用下组织产生的变性蛋白质等,都称趋化因子)的吸引,能作定向移动(变形运动),即所谓有趋化性。与细菌、细胞碎块、血管外的红细胞、碳末及可溶性物质等接触时,即显示有活跃的吞噬作用。所形成的吞噬体与初级溶酶体融合,即成为次级溶酶体,吞噬的物质可被溶解,故巨噬细胞对人体有重要的防御保护作用。

巨噬细胞的细胞膜表面有多种受体,有的受体能与抗体结合,有的受体能与补体结合。抗体和受体结合时,巨噬细胞的吞噬作用就显著增强。

巨噬细胞除了能清除体内的病菌、异物及衰老、伤亡的细胞外,还能加工处理和贮存抗原物质,并能将处理后的抗原物质传递给免疫淋巴细胞、活化 B 及 T 淋巴细胞,故巨噬细胞在机体防御疾病和免疫反应中具有重要作用。

3. 浆细胞 多见于消化道和呼吸道的固有膜结缔组织内。细胞呈圆形、椭圆形，细胞核偏于一侧，核内染色质呈三角形块状，附于核膜，排列成车轮状。细胞质嗜碱性。靠近细胞核处有浅染区域，是高尔基复合体所在部位。在电镜下，可见细胞质内有大量平行排列的粗面内质网和发达的高尔基复合体。

浆细胞具有合成、贮存与分泌抗体（免疫球蛋白）的功能，可参与体液免疫反应。

4. 肥大细胞 数量多，分布广，多位于小血管周围。细胞体较大，一般为圆形或椭圆形。细胞核较小，多数为一个，染色较浅。细胞质内充满粗大而密集的嗜碱性颗粒，且有异染性。颗粒易溶于水，所以在H-E染色的标本上，很难显示出这种颗粒。

肥大细胞的颗粒含有组织胺、缓激肽、嗜酸粒细胞趋化因子和肝素等。人体的抗体（免疫球蛋白E）附着在肥大细胞的表面上，当它再次同相应的抗原结合形成抗原抗体复合物时，肥大细胞就可释放出组织胺和缓激肽，使毛细血管和微静脉扩张，通透性增加，并使支气管平滑肌痉挛。对某些过敏性体质的病人，则可引起荨麻疹或支气管哮喘，在皮肤的荨麻疹，就是由于局部毛细血管、微静脉通透性增高，大量液体由血管渗出，使局部组织发生水肿所致。在支气管，由于水肿和平滑肌持续性痉挛，可造成支气管通气不畅，呼吸困难，引起支气管哮喘。嗜酸粒细胞趋化因子有吸引血液内的嗜酸粒细胞向该处组织聚集的作用。肝素具有抗凝作用和有特异性的抗透明质酸酶作用，可以促进透明质酸的形成。

5. 脂肪细胞 单个或成群分布在疏松结缔组织内，具有合成和贮存脂肪的功能。细胞体积大而呈圆形，细胞质中央含有大量脂滴，细胞质和细胞核被挤到细胞的一侧。在H-E染色标本上，脂滴已被溶解，故呈空

泡状。

6. 未分化的间充质细胞 它是由胚胎早期的间充质分化成各种结缔组织后保留下来的一部分间充质细胞，在一定条件下可以分化为其他多种细胞。其形态与成纤维细胞相似。多分布在血管周围。

二、致密结缔组织

致密结缔组织的主要特点是纤维为其主要成分，而细胞成分及基质却甚少，同时纤维较粗大，排列较致密，故支持连接和保护作用较强。其纤维排列方向与承受张力的方向一致。有的以胶原纤维为主，能承受多方面的张力，如皮肤的真皮、器官的被膜和眼球的巩膜等，其纤维互相交织；有的只承受单方面的张力如肌腱，其粗大的胶原纤维束密集平行排列，成纤维细胞（腱细胞）则成行排列在胶原纤维束间。有的则以弹性纤维为主，如黄韧带和项韧带，以适应脊柱的运动。

三、网状结缔组织

网状结缔组织是由网状细胞和网状纤维组成。网状细胞为星形多突细胞，细胞核较大，着色较浅，核仁明显，细胞质较丰富。略嗜碱性。相邻的网状细胞以突起互相连接而成网状。网状纤维较细，有分支，并与网状细胞的突起相交织，共同构成造血组织和淋巴组织的支架。网状组织分布于红骨髓、脾、淋巴结、胸腺、扁桃体和淋巴组织等处。

四、脂肪组织

脂肪组织是含有大量脂肪细胞的结缔组织，成群的脂肪细胞被纤维组织所分隔开。成熟的脂肪细胞呈圆形或多边形，胞质内充满脂肪，细胞核被挤于一侧。在H-E染色标本上，脂肪被溶解，可呈空泡状。脂肪组织主要分布于皮下、网膜、系膜及肾脂肪囊等处，有贮存脂肪、支持保护及防止体温散发等作用，并参与能量代谢，是人体中最大的“能量库”。

五、软骨组织

软骨组织简称软骨,由软骨细胞、纤维和基质组成。软骨的基质也由蛋白多糖组成,为凝胶状半固体,其中硫酸软骨素的含量与基质的嗜碱性有关,硫酸软骨素含量越多,嗜碱性越强。基质内有大小不等的腔隙,称为软骨陷窝,软骨细胞即位于陷窝内。在基质内还包埋有纤维,故软骨坚韧而有弹性,有较强的支持和保护作用。软骨基质和纤维都是由软骨细胞形成的。软骨外面包着一层致密的结缔组织膜(软骨膜),内含血管与神经。软骨膜有营养和保护软骨的作用,对软骨的生长与修复有重要作用。软骨组织内一般没有血管。

根据软骨基质内所含纤维的性质和数量不同,可将其分为三种:透明软骨、弹性软骨和纤维软骨。

(一) 透明软骨 透明软骨基质中包埋着胶原原纤维,由于纤维细,而且其折光性和基质相同,在H-E染色的标本上不能将两者分辨开,故称透明软骨。透明软骨分布在鼻、喉、气管和支气管,为呼吸道的支持结构。此外,关节软骨和肋软骨也都是透明软骨。

(二) 弹性软骨 弹性软骨的基质中含有大量交织成网的弹性纤维,这种软骨弹性大,多分布于耳廓、会厌等处。

(三) 纤维软骨 纤维软骨基质中含有大量成束的胶原纤维,常呈平行或交叉排列,多分布于椎间盘、耻骨联合、关节盂、关节盘等处。

六、骨组织

骨组织是人体内最坚硬的结缔组织,由骨密质及骨松质组成。骨骼为人体支架,具有支持及保护作用。此外,人体内的钙约99%以钙盐的形式沉着在骨组织内,故骨组织为人体的“钙库”,与钙磷代谢有密切关系。

骨组织由骨基质、骨胶纤维和骨细胞组

成。骨细胞胞体呈扁椭圆形,有很多细长的突起。细胞体位于骨陷窝内,而细长的突起则伸入到骨小管内。细胞核为椭圆形,着色较深。骨基质中无机成分含量多,为成人骨的干重量的65%,称为骨盐。主要由钙、磷酸根和羟基结合而成。无机成分可使骨质坚硬。骨基质中有机成分含量少,分布在骨胶纤维之间,起粘合作用,可使骨组织具有韧性。骨胶纤维与胶原纤维一样,包埋在含有钙盐的基质中。骨胶纤维组成较致密的纤维束,有规则的分层排列。每层纤维均与基质共同构成薄板状结构,称为骨板。在骨板之间或骨板内,有扁的椭圆形小腔,称为骨陷窝。从骨陷窝又发出辐射状分布的细长小管,称为骨小管。骨小管互相连通,沟通了邻近的骨陷窝。

骨松质呈海绵状,由片状及针状骨小梁连接而成。骨小梁是由排列不规则的骨板构成的,骨板之间有骨细胞。骨小梁之间可见腔隙,其间有血管和红骨髓。

骨密质由排列规则的骨板和骨细胞构成,肉眼看不到其腔隙。在长骨干,骨板的排列有三种方式:①外环骨板:位于骨干的外表面,在骨板与骨干的外面呈平行排列,共有数层。②内环骨板:位于骨干的内表面,在骨板与骨干的内面呈平行排列,也有数层。③哈佛氏骨板:在内外环骨板之间,由多层同心排列的圆筒状骨板构成,中心有一管,称哈佛氏管,是血管和神经的通路。哈佛氏骨板和哈佛氏管共同组成哈佛氏系统。

骨的表面为骨外膜,骨髓腔内面衬着骨内膜,均由致密的结缔组织构成,外膜较厚,内膜较薄。骨膜内有神经和血管,其血管分支伸入哈佛氏管内,以营养骨细胞。在骨膜内有成骨细胞和破骨细胞,前者有造骨作用;后者有破骨功能,参与骨组织的溶解吸收过程。骨膜对于骨的生长和骨折的修复及愈合有重要作用。

骨髓腔位于骨干中央,在儿童时期其间充满红骨髓,有造血功能。在成年则由脂肪组织所取代,称为黄骨髓,无造血功能。

七、血液和血细胞

血液是结缔组织的一种类型,由血浆和血细胞、血小板等有形成分组成。血浆为黄色液体,占血液容积的55%左右,含有大量的水分、无机盐及纤维蛋白原、白蛋白、球蛋白、酶、激素、各种营养物质及代谢产物等。血液流出血管后,溶解状态的纤维蛋白原即转变为不溶解状态的纤维蛋白,血液就凝固成血块。血块形成后可析出清明淡黄色的液体,称为血清。血细胞包括红细胞、白细胞和血小板,占血液容积的45%。红细胞具有携带氧气和一部分二氧化碳的功能。各种白细胞均具有防御保护和免疫功能。血小板参与止血和凝血过程。在正常生理情况下,血细胞和血小板的形态结构和数量是相对稳定的。当发生疾病时,它们的数量及形态结构也可发生改变。

(一) 红细胞 成熟的红细胞没有核,直径为 $7\sim 8\mu\text{m}$,呈两面凹陷的圆盘状,中央较薄,周边较厚。侧面观察呈哑铃状或半月状。没有染色的单纯红细胞在光镜下呈黄绿色,肉眼观察呈猩红色。成熟红细胞的细胞质内充满致密的血红蛋白颗粒,没有细胞器。血红蛋白是红细胞的主要成分,含量约占红细胞的33%,是一种有色的含铁蛋白质,血液的颜色就是由它的颜色决定的。血红蛋白具有结合氧及二氧化碳的功能。血液流经肺时,由于肺内氧的分压高而二氧化碳分压低,红细胞内的血红蛋白就放出二氧化碳并同时与氧结合;血液流经其他器官或组织时,由于其他器官和组织内的二氧化碳分压高而氧分压低,红细胞内的血红蛋白就放出氧而带走一部分二氧化碳。

红细胞柔软而具有弹性,当它通过微细的毛细血管时,其形状可以改变。红细胞的

细胞膜是半透明膜。在正常情况下,红细胞的细胞质与血浆的渗透压相等,可使出入红细胞的水分维持平衡,并对某些离子的通透性具有一定的选择性。当血浆的渗透压降低时,过量的水分进入红细胞内即发生膨胀;当血浆的渗透压升高时,红细胞内即移出过多的水分而发生皱缩。上述两种情况如超过细胞膜的张力限度,就能引起血红蛋白逸出或红细胞破裂,这种现象称为溶血。

正常成人每立方毫米血液中红细胞的平均数值,男性为400万~500万个,女性为350万~450万个。每100ml血液中血红蛋白的平均含量,男性为12~15g,女性为10.5~13.5g。年龄或生活条件不同,红细胞的数量及血红蛋白的含量也会发生生理性改变。例如婴儿多于成人,运动时多于安静状态,高原地区的居民多于平原地区的居民。由于某种原因引起红细胞的形态和数量或血红蛋白的质和量发生改变,超出正常范围,就为病理变化。一般红细胞数量少于300万个,每100ml血液中血红蛋白的含量低于10g,就是贫血。

正常人血液中有少量未完全成熟的红细胞,称为网织红细胞,约为红细胞总数的0.5%,新生儿较多,可达3~6%。取新鲜血液,先用煌焦油蓝染色,再制成血涂片进行观察,可见网织红细胞的直径略大于成熟的红细胞,细胞质中没有核,但可见深蓝色的细网,这种网织结构就是红细胞在发育过程中细胞核排出后仍残留的一些核蛋白体。核蛋白体的存在,说明网织红细胞仍有继续合成血红蛋白的功能。红细胞完全成熟时,核蛋白体即完全消失,血红蛋白的含量也不再增加。如贫血病人血液中网织红细胞的百分比值增高(占红细胞总数的1%以上),说明骨髓的造血功能良好。也可通过核蛋白体的存在与否来观察疾病的治疗效果。

成人的红细胞是在红骨髓内发生的。从最初的原红细胞发育成网织红细胞,需要3