

NGSHIXINGGUANJIEYAN
DELINCHUANG

类风湿性关节炎 的临床

曾庆余等 著

华夏出版社

类风湿性关节炎的临床

曾庆馥 主编

曾庆馥 蒋 明
张育轩 陈慎仁 编写

华夏出版社

1988年·北京

美国神经科学的临床

精茂德 主编

华夏出版社出版发行

(北京东四五条内月芽胡同10号)

新华书店经销

中国科学院印刷厂印刷

*

787×1092毫米 32开本 6.625印张 137千字

1989年1月北京第1版 1989年1月北京第1次印刷

印数 1—8000册

(ISBN 7-80053-243-7/R·023)

定价: 1.45元

前 言

类风湿性关节炎是以慢性多关节炎为特点，不但侵犯关节、肌肉、肌腱，还可累及各种脏器的全身性疾病，为致残的主要原因之一。据信，西方本病患病率达1%；我国至今尚无大量人群统计，一般估计和小范围调查结果认为，患病率比西方低，约为0.2%左右。任何年龄均可发生本病，但以40~50岁为最多，女性患病率比男性高1~5倍。据统计，本病患者自发病起10年内，便有60%的病人致残。

无论是农民、工人、干部或知识分子，40~50岁，正是人生的金秋季节。人生到此阶段，诚如孔子所谓：“三十而立，四十而不惑”，正是思想成熟，业有所专，精力最充沛，思想最活跃的时候。这个年龄的人，在社会、事业上正是社会中坚；在家庭中，也是伺老抚幼的台柱。而若一旦罹患此病，非但本人痛苦，需赖他人照料，单位或社会照顾外，且随生理上的残疾，还会产生悲观失望的自卑情绪及经济地位的下降，甚至造成家庭危机或破裂。本病有一定的家族性，例如，在类风湿性关节炎病人的一级亲属中（父、母、子、女），本病的患病率比普通人高3~4倍。患者的异卵双胎或同胞兄弟姐妹的患病率比普通人高5倍，而同卵双胞胎则高30倍。可见其对个人、家庭和社会影响之大！

解放以来，党和人民政府十分关心人民健康，医疗卫生事业蓬勃发展。对风湿病学研究也正在不断深入，已有大量临床和基础医务工作者投入与风湿病战斗的行列，继1980年

北京协和医院成立第一个风湿病学专业组以后,全国各地出现大批的风湿病学专业组或风湿病科。1982 年在北京举行第一次全国风湿病学专题学术会议,在 1985 年举行的第二次全国风湿病学学术会议上成立了中华医学会风湿病学会。

然而,类风湿性关节炎仍然是(包括风湿病学专家在内的)全世界基础和临床医务工作者面临的,尚难彻底攻克的全。因为本病发病形式多样,临床表现迥异,且有很多症状与其他风湿性疾病类似,因此有时诊断十分困难,尤其早期诊断更难做到,故有些医院的误诊率超过 50%,误诊病种近 20 种之多。据统计,本病发病后 1 年内的致残率为 20% 左右,1 年以上致残率急剧上升,2 年以上可达 40% 以上。关节畸形一旦形成,则很难治疗。因此,早期诊断是控制本病,减少致残率的关键。

虽然类风湿性关节炎的治疗仍未令人满意,但十多年来已有长足进展,如非甾体抗炎药,种类已经很多,供应也甚充分,对其作用机制的了解也日渐深入。但由于病人间病程各异、进展快慢和预后无法估计,对各类药物反应也不相同,因此如同排兵布阵,治疗中必须全面部署。至于致缓解性药物,或者比较陌生,或者过分担心其毒副作用,在基层使用甚少,但肾上腺皮质激素的不适当应用,则至今仍屡见不鲜。

在我国,近年虽已初步形成一支专业队伍,但人数毕竟不多。加之我国领土辽阔,人口众多,作为一种多见病,病人数量之大,风湿病学专业人员更显不足。估计在相当长时间内,非本专业医务人员还要处理大量的类风湿性关节炎病人。遗憾的是,目前不少临床医务工作者对本病的认识尚待提高,或者仍然存在不少陈旧的、不正确的认识。例如,还有不少人以

为类风湿性关节炎和强直性脊柱炎是一个病；在新近出版的书刊中，还有以治疗本病的缓解性药物当作免疫抑制剂者；有些作者提倡的治疗原则还有待讨论。因此，不少同道认为首先必需有一本面向临床，有助于医生和病人以至病人家属与本病作斗争的参考书。

本书旨在帮助临床医生、医学生和其他需要接触类风湿性关节炎病人的医务工作者，以至病人及其家属，对本病有比较全面的了解。结合国内实际情况，充分注意其实用性，对意义不大或尚不肯定的实验室检查和治疗手段，暂不收入或仅予简略介绍，以免为包罗万象而失去重点，更徒增病人不必要的负担和痛苦。祖国医学对本病的认识也有深远的历史，特别是近年来应用的雷公藤，确为我国对治疗本病的独特贡献，本书也包括中医对类风湿性关节炎的辨证论治。

虽然编者在本病的临床、教学和科研方面均有一定经验，但风湿病学毕竟是一门涉及包括临床和基础医学在内的多个领域的科学，因此，除了本行专家外，我们还邀请内科、外科、中医科和基础免疫学有关专家参加本书的编写，并参考国内外有关资料，以冀提供读者较为新、精、全的信息。

然而，当前临床免疫、风湿病学一日千里的发展，使编者深感见拙，水平所限，纰漏难免。恳望广大同仁及有关读者不吝赐教，以使有机会再版时得以充实订正，为现在和未来的病人能得到及时、正确诊断和合理、有效的治疗，为把他们的痛苦降到最低程度、致残率降到最低水平而奋斗。

曾庆馀

1987.8 于汕头

目 录

前言

第一部分 临床特点和诊断	(1)
第一章 病因和发病机制	(1)
一、病因学	(1)
二、发病机制	(7)
第二章 发病形式、临床经过和病情估计	(16)
一、发病形式	(16)
二、临床经过	(18)
三、功能分级和病情分期	(19)
第三章 周身及关节表现	(20)
一、症状	(21)
二、体征	(26)
第四章 关节外表现	(37)
一、皮下结节(亦称类风湿结节)	(37)
二、神经系统受损表现	(38)
三、血液学改变	(40)
四、Felty 综合征	(40)
五、眼部病变	(41)
六、干燥综合征	(41)
七、血管炎	(42)

八、淀粉样变	(42)
九、心脏损害	(43)
十、胸膜-肺病变	(45)
第五章 X线表现	(49)
一、放射学检查	(49)
二、X线基本特点	(51)
三、四肢关节X线表现	(56)
四、脊柱X线表现	(61)
五、其他关节X线表现	(63)
六、变异型类风湿性关节炎X线特点	(63)
七、鉴别诊断	(64)
第六章 实验室检查	(65)
一、类风湿因子	(65)
二、急性时相反应	(71)
三、循环免疫复合物	(76)
四、滑膜液检查	(80)
五、滑膜活检和关节镜检查	(83)
六、其他	(83)
第七章 诊断和鉴别诊断	(84)
一、诊断标准	(85)
二、诊断	(88)
三、鉴别诊断	(94)
第二部分 类风湿性关节炎的治疗	(102)
第八章 一线药——非甾类抗炎药	(103)
一、作用机制	(105)
二、药物间相互作用	(105)

三、副作用	(105)
四、常见药物的临床应用	(108)
第九章 二线药——致缓解药	(130)
一、金制剂	(130)
二、青霉胺	(137)
三、抗疟药	(142)
四、雷公藤	(147)
五、青风藤	(149)
第十章 三线药——免疫抑制剂	(149)
一、病例选择	(150)
二、免疫抑制剂的用法	(151)
第十一章 肾上腺皮质激素、免疫增强剂和其他 试验性治疗	(156)
一、肾上腺皮质激素	(156)
二、免疫增强剂	(159)
三、其他试验性治疗	(163)
第十二章 类风湿性关节炎的药物治疗方案	(164)
一、各类药物的作用	(164)
二、药物的选择	(165)
三、疗效评价	(170)
四、关节外表现的处理	(172)
第十三章 类风湿性关节炎的中医药治疗	(173)
一、中医对痹证的认识	(173)
二、类风湿性关节炎的辨证分型	(174)
三、治法、选药及方剂	(176)
四、中医药治疗类风湿性关节炎概况	(178)

五、治疗类风湿性关节炎有关中药的实验

研究(184)

第十四章 类风湿性关节炎的理疗、关节内注射

和外科治疗(187)

一、类风湿性关节炎早、中期治疗(187)

二、类风湿性关节炎晚期畸形矫正(193)

第十五章 合并症及其他情况的处理(198)

一、感染(198)

二、妊娠(200)

三、外科手术(202)

第一部分 临床特点和诊断

第一章 病因和发病机制

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的基本特征是关节滑膜炎, 激发并使炎症迁延不愈的病理机制迄今尚未完全阐明。现有资料提示类风湿性关节炎是一免疫反应介导的自身免疫性疾病, 始动因子可能是一种异性的病原体。

一、病因学

(一) 遗传学说

早年认为类风湿性关节炎有家族倾向, 1967 年 Laurence 报道: 类风湿因子 (RF) 阳性类风湿性关节炎病人的一级亲属的患病率是普通人群患病率的 3 倍, 而 RF 阴性类风湿性关节炎病人的一级亲属及患者配偶的患病率不增高。进一步研究发现单卵孪生者类风湿性关节炎发病的一致率 (孪生兄弟或姊妹同时都患病) 为 33%, 而双卵孪生者仅 6%。同样, RF 阴性的孪生者, 类风湿性关节炎发病的一致率很低。以上结果提示, 遗传易感性可能有一定作用, 且 RF 阳性和阴性的类风湿性关节炎发病基础不一样。

近十多年来,对人类白细胞抗原(HLA)的研究表明,HLA 与类风湿性关节炎发病相关。HLA 是第6对染色体短臂上主要组织相容复合物(MHC)基因位点编码合成的糖蛋白,这些抗原分子表达于有核细胞表面,参与细胞之间的反应,如免疫过程中免疫活性细胞的自我识别和免疫调控。按其细胞分布和分子结构特征可分为两大类:经典的 HLA 分子(I类抗原)和人类免疫相关抗原(Ia)样分子(II类抗原)。最早发现的人类 Ia 样分子叫 HLA-DR (D 相关抗原)可用抗血清测定,HLA-D 抗原只能用混合淋巴细胞培养进行测定,其他人类 Ia 样抗原则称为 HLA-DS/, CHLA-MB, HLA-MT 和 HLA-SB。图 1-1 示编码 HLA 的 MHC。

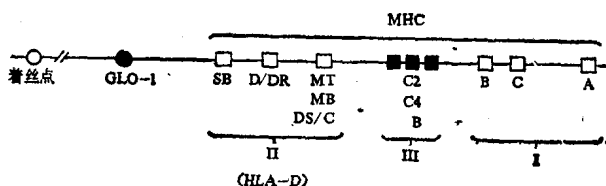


图 1-1 编码 HLA 的 MHC

人类 Ia 样抗原与小鼠 Ia 系统很相似,后者与免疫调控有关。目前,不少研究证明 HLA-DR₄ 与类风湿性关节炎相关,类风湿性关节炎病人 HLA-DR₄ 阳性率高达 70%,而 RF 阴性类风湿性关节炎或正常人的阳性率仅 25%,高效价 RF 的类风湿性关节炎病人 HLA-DR₄ 的阳性率高于低效价 RF 的类风湿性关节炎病人,提示 HLA-DR₄ 可反映对 IgG 的自身免疫反应,亦再次证明 RF 阳性类风湿性关节炎和 RF 阴性类风湿性关节炎的遗传基础不同。

对 2 个或 2 个以上成员共罹类风湿性关节炎的家系的 HLA 研究表明, 这些患者最少有一个单型 (编码 HLA 的 MHC 位点) 是共同的, 提示为显性遗传。类风湿性关节炎病人的兄弟姐妹虽然与其患病同胞有共同的表型, 但大多数并不发病, 这一事实表明, 多基因遗传及环境因素亦是重要的发病因素。

(二) 病原微生物学说

1. 细菌 最初怀疑链球菌感染与类风湿性关节炎有关, 治疗亦强调清除链球菌感染病灶, 但并没有找到链球菌感染触发类风湿性关节炎的证据。关节炎常合并肠道感染, 活动性类风湿性关节炎病人大便中异常的肠道菌丛 (产气荚膜梭状芽胞杆菌) 明显多于正常对照。有人改变猪的食谱, 使产气荚膜杆菌过度增殖, 继而可观察到类风湿性关节炎样的关节炎表现, 但其他慢性风湿性疾病患者肠道内亦有此种细菌的大量生长, 而且很多人肠道细菌数量远超出正常, 但没有任何关节症状, 后来病因学的研究转而在关节内检测胃肠道细菌细胞壁的抗原碎片, 亦未获得成功。最近有人报道类风湿滑膜中可分离出棒状杆菌, 并在滑液提取物中和白细胞内发现与棒状杆菌相类似的多糖类抗原。但类似的菌株或抗原物质也大量存在于非类风湿性关节炎患者的组织中, 因此其病因学的意义也难以肯定。

2. 支原体 曾相当一段时间认为类风湿性关节炎与支原体感染有关, 因动物实验中支原体可引起关节炎。也有人报道在关节内可分离到支原体。但大量的研究最后亦未能证实这一点。

3. 病毒 近十多年来, 广泛开展了病毒病因学的研究, 但

迄今尚未证实哪种病毒引起类风湿性关节炎,但由于病毒可改变正常的免疫反应,动物实验病毒可诱发关节炎,而且某些实验性关节炎的临床和病理特征均酷似类风湿性关节炎,所以病毒在类风湿性关节炎发病学中的作用仍是目前研究的重点。有人认为风疹病毒和乙型肝炎病毒与类风湿性关节炎有一定的关系,但更多的证据表明 EB 病毒(EBV)感染在类风湿性关节炎的发生发展过程中可能有作用。

(1) EBV 感染与类风湿性关节炎的相关性研究 EBV 是疱疹类 DNA 病毒,对 B(淋巴)细胞是一种天然的多克隆激活因子,可使 B 细胞大量增殖、功能亢进,并分泌大量具致病作用的自身抗体。1974 年,Alipough 和 Tan 在研究干燥综合征(Sjogren's Syndrome, ss)的抗体形成时发现。继发于类风湿性关节炎的干燥综合征病人血清中有一种抗体能与入 B 细胞株(Wil-2 细胞)的某一抗原成分发生沉淀反应,后来发现无干燥综合征的类风湿性关节炎病人亦有这种抗体,因而称为“类风湿沉淀素”(RAP)。进一步研究发现,刺激 RAP 产生的抗原仅存在于经 EBV 转化的人 B 细胞核内,这种抗原在 B 淋巴细胞内由 EBV 转化、诱导产生,它不同于细胞核内形成的 EBV 核抗原(EBVNA),由于其部位及与类风湿性关节炎的相关性,故此抗原称之为“类风湿性关节炎核抗原”(rheumatoid arthritis nuclear antigen, RANA)。不少研究支持 Alspaugh 的发现,研究证明类风湿性关节炎病人 RAP 阳性率比正常人高,大部分类风湿性关节炎病人 RAP 阳性,而正常人仅有 25% 的阳性率。也发现 EBNA 与类风湿性关节炎相关。有人报道 EBV 感染与抗原 RANA 抗体(即 RAP)的产生有直接相关,如原属 EBV 衣壳抗原(VCA)

阴性的正常人后来转化为 VCA 阳性时,其抗 RANA 和抗 EBNA 抗体同时转为阳性。但也有人报道正常人及类风湿性关节炎病人抗 VCA 或其他疱疹病毒的抗体效价均不增高,而抗 VCA 抗体是 EBV 感染的标志,故认为类风湿性关节炎病人抗 RANA 抗体效价增高可能是机体对非 EBV 相关之核抗原成分的一种反应。亦有人指出,假如 EBV 感染是类风湿性关节炎的始动因子,新发病的类风湿性关节炎病人应在近期内有血清学阳转的现象,但发病 6 周以内的类风湿性关节炎病人抗各种 EBV 相关抗原抗体的平均滴度与正常人无甚差别,其中有一名新发病的类风湿性关节炎患者,血清学检查无病毒感染的证据,抗 RANA 也阴性。

(2) EBV 感染与类风湿性关节炎的免疫失调 EBV 能促使 B 细胞分泌自身抗体,正常人和类风湿性关节炎患者的 B 细胞在 EBV 的诱导下均分泌 IgM 和 IgMRF (即抗人 IgG 的 IgM 型抗体),正常对照和类风湿性关节炎病人两组实验对象在 EBV 的作用下, IgM 分泌的总量接近,但类风湿性关节炎病人的 IgM 型 RF 量更大,活性更高。在类风湿性关节炎病人中,经 EBV 感染后, RF 阳性者产生 IgM 和 IgM 型 RF 量大于 RF 阴性,而且后者甚至低于正常对照组。用 EBV 体外感染类风湿性关节炎病人和正常人的 B (淋巴)细胞,发现前者转化为淋巴母细胞的速度快于后者,类风湿性关节炎病人的单核细胞接触 EBV 10 天以内即演变为淋巴母细胞,而正常人单核细胞需接触 EBV 18 天,去除 T 细胞可使正常人单核细胞的转化时间缩短至 11 天,而类风湿性关节炎病人单核细胞的转化时间缩短很少;不予 EBV 感染的类风湿性关节炎病人单核细胞自发转化率亦高于正

常,如为不含T细胞的单核细胞则自发转化率更高;类风湿性关节炎的B细胞自发转化率为40%,正常人的B细胞则为15%,重组试验表明,加入正常的T细胞则正常人和类风湿性关节炎病人的B细胞增殖,转化均得到有效的控制,而加入类风湿性关节炎病人的T细胞则没有这种抑制性调节作用。以上结果提示类风湿性关节炎病人自发或EBV诱发的B细胞功能亢进与T细胞免疫调节功能缺陷有关。

假定类风湿性关节炎病人T细胞功能缺陷,可以想象类风湿性关节炎病人隐藏的病毒数量要比正常人多,类风湿性关节炎的B细胞自发转化率增高这点支持此假设,但不足以证实。一般而言,EBV感染人体后,即以潜伏或隔绝的形式隐藏在唾液腺上皮细胞及B细胞内,比较正常人,类风湿性关节炎病人和其他风湿病人唾液的EBV排泄量,并无差异,但如采用有限稀释分析则发现类风湿性关节炎病人B细胞的EBV含量比正常人高出5倍。与此相关的发现是:类风湿性关节炎病人关节液中40%的B细胞含有活的病毒,而其他炎性关节液的关节液中受EBV感染的B细胞仅有10%。如果EBV随B细胞进入关节,则有可能阻留下来,产生自身抗体,导致类风湿性关节炎持续存在。

总之,从血清学角度上看,并不是所有类风湿性关节炎病人发病的起始阶段或病程中一定存在EBV感染,类风湿性关节炎病人对EBV感染的B细胞调控作用有缺陷,这种缺陷可解释各家报道的类风湿性关节炎病人抗各种EBV相关抗原抗体阳性率的差别,这种对EBV感染的免疫调节缺陷与类风湿性关节炎确切的关系有待进一步证实,但其对类风湿性关节炎病程的发展似可起到促进作用。

(三) 其他 类风湿性关节炎女性多于男性;更年期妇女患病率达高峰;类风湿性关节炎妇女妊娠期病情可有缓解,提示类风湿性关节炎与内分泌因素有关。又类风湿性关节炎病人有营养不良,因而曾认为本病有营养代谢障碍,但类风湿性关节炎病人的内分泌功能及代谢均未见异常。

二、发病机制

类风湿性关节炎最具特征性的病变滑膜炎,其产生机制是机体对抗原刺激免疫反应的结果。按目前的概念,类风湿滑膜炎的根本改变为急性渗出和慢性炎症,渗出性病变在于滑膜衬里细胞的微循环病变,使大量的血浆和细胞成分渗入关节腔;慢性炎症的病变则主要发生于滑膜下,其特征为单个核细胞浸润,典型的类风湿性关节炎两种病变均存在,而且彼此互相影响。

(一) 早期滑膜炎

正常滑膜组织细胞学如图 1-2。

滑膜分滑膜衬里细胞层和滑膜下层。衬里细胞层主要由结构松散的滑膜衬里细胞组成,包绕整个关节腔,其间也有基质成分,为稀少的胶原纤维和无形成物质;滑膜下层延伸与关节毗邻,主要为毛细血管和滑膜下层细胞,胶原纤维较致密。滑膜结构比较特别,并没有血管内皮细胞那种致密的结构层次,关节腔和滑膜下毛细血管丛之间无屏障作用。此外滑膜没有连续的基底膜,浅层的滑膜衬里细胞也无紧密联接结构,滑膜衬里细胞和基质均暴露于关节腔,所以,轻微的毛细血管炎症改变就可导致大量的血浆和细胞渗出,并集于滑膜和关节腔内。