

红斑狼疮

Lupus Erythematosus

主编 叶冬青

人民卫生出版社

红 斑 狼 疮

主 编 叶冬青 (安徽医科大学)

副主编 李向培 (安徽医科大学附属省立医院)

编 者 (按编写章节先后排序)

叶冬青 王 茜 张国庆 吴 欧 吴 强

杜卫东 尹 婧 胡以松 杨仕贵 李志军

陆进明 李向培 邢学农 钱 龙 孙晓杰

郑 捷 施小明 厉小梅 崔 勇 单曙光

李兴福 徐 红 宫梅芳 汪国生

秘 书 吴 欧

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

红斑狼疮/叶冬青主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 4
ISBN 7-117-07441-8

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 009678 号

红 斑 狼 疮

主 编: 叶冬青
出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)
地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)
E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)
邮购电话: 010-67605754
印 刷: 北京市安泰印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 38.75 插页: 4
字 数: 929 千字
版 次: 2006 年 4 月第 1 版 2006 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-07441-8/R·7442
定 价: 82.00 元
著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

主编简介



叶冬青，男，1958年2月出生，安徽巢湖人，博士，教授，博士生导师。安徽省跨世纪学术和科技带头人后备人选，现任安徽医科大学研究生学院院长兼公共卫生学院流行病与卫生统计学系主任、《疾病控制杂志》常务副主编兼编辑部主任。担任《安徽医科大学学报》常务编委、《中华流行病学杂志》及《中国公共卫生》等杂志编委。中华预防医学编辑专业委员会副主任委员、中华预防医学伤害预防与控制分会常委、中华流行病学分会委员、中华临床流行病学分会委员、安徽省免疫学会常务理事、安徽省流行病学委员会常委。

1999年入选安徽省跨世纪学术和科技带头人后备人选；2001年获得校优秀硕士生导师奖；2003年分别获得校级名师奖和校级优秀教师；2004年获得安徽省模范教师。作为第一完成人，2005年获安徽省省级教学成果一等奖和国家级教学成果二等奖。获得多项省级科技进步奖。作为学科带头人，所在学科从1995年起至今为安徽省省级重点学科，2003年获得博士学位授予点。

以第一作者和通讯作者发表论文百余篇。主编《流行病学实习指导》、《卫生统计实习指导》、《临床流行病学与科研设计》等教材，并担任卫生部规划教材《流行病学》（预防医学专业用，第5版）副主编以及《流行病学》（临床医学用，第5~6版）、《预防医学》（护理专业用，第1版）编委等。主编《皮肤病流行病学》。

序

20 世纪 80 年代中期，一个既陌生又怪僻的词语“狼疮”随着一件让我一生都挥之不去的事件一同进入了我的视线。从那时起，我就萌发了探究红斑狼疮奥秘的念头。20 世纪 90 年代初，一个偶然的机，由我牵头开展了结缔组织病的流行病学调查，进尔形成了研究红斑狼疮的雏形，也开始踏上了红斑狼疮科研的关键一步。回想这么多年来从事红斑狼疮研究的甘苦，真是思绪万千，与红斑狼疮患者接触的情景历历在目。见到原本漂亮、美丽的女性因患红斑狼疮服用大剂量激素所带来的不良后果，使我的心在颤抖、在哭泣；当深入患者家庭调查时，原本应该欢乐的家庭气氛却像空气被凝固一样；当询问患者病情时，我的心情随着患者病情的变化而波动；当听到某个患者病逝的消息，我时常自责，为什么没能“克住狼疮”，没能留住生命，所有这一切使我懂得生命有时为何如此脆弱？

随着研究的深入，我们逐渐认识到，尽管红斑狼疮的研究在诊断、治疗和病因机制等方面上取得了一系列卓有成效的成果，但自从公元 10 世纪关于红斑狼疮的首次记载，到 21 世纪的今天，它的复杂性远远超出我们的想像，仍有许多问题困扰我们。当《皮肤病流行病学》一书出版后，我们就开始构思《红斑狼疮》的撰写，编写本书的初衷是架起临床医学和预防医学之间的一座桥梁，弥合临床医学、基础医学和预防医学之间的裂痕，让我们从多方位、多层面、多角度认识疾病。本书试图解读红斑狼疮的全貌，因此我们编写本书的出发点是：①不仅着眼于对红斑狼疮临床、基础和预防知识的阐述，更注重梳理研究思路和指出极有可能突破的方向；②预防的观点、群体的观点和对比的观点贯穿全书；③宏观与微观并举，将红斑狼疮的研究带进一个全新的领域；④使原先复杂的理论用大量线条清楚、结构明确的图表说明，有助于读者对文字内容的理解。

在修订完本书最后一个字符的瞬间，我脑海里涌现出一群与我朝夕相处亲如一家的弟子们和合作伙伴，《红斑狼疮》是我们这个群体共同努力的结晶，感谢他们在本书写作过程中所付出的辛劳。真诚感谢我的父母和夫人为我事业的发展付出的常人难以理解的精神牺牲，感谢我的宝贝女儿对我所做的一切给予的充分理解，我真的很爱你们——我的家人。

我更愿意把这本书献给那些正遭受红斑狼疮折磨的患者以及与红斑狼疮作斗争的白衣天使！

叶冬青

2006 年 1 月于合肥·安徽医科大学

目 录

第一章 红斑狼疮研究的历史沿革	1
第一节 命名的由来	1
第二节 疾病的性质	2
第三节 临床疾病谱	3
第四节 疾病的分类	5
第五节 疾病的诊断	6
第六节 疾病的治疗	8
第七节 其他的研究	9
第八节 研究的展望	12
第二章 系统性红斑狼疮的流行病学	15
第一节 流行特征	15
第二节 危险因素	20
第三节 流行病学研究方法	32
第四节 资料分析	60
第五节 循证医学	82
第三章 红斑狼疮的病理	85
第一节 系统性红斑狼疮的人体病理学	85
第二节 系统性红斑狼疮动物模型及实验病理学	97
第四章 系统性红斑狼疮的遗传学	118
第一节 鼠红斑狼疮	118
第二节 人类红斑狼疮遗传学研究	132
第五章 生物芯片技术在系统性红斑狼疮研究中的应用	163
第一节 生物芯片的研究概况	163
第二节 生物芯片表面化学技术	166
第三节 生物芯片的种类、原理、制作和应用	168
第四节 生物芯片在系统性红斑狼疮检测中的应用与展望	176
第六章 红斑狼疮发病机制	182

第一节	环境机制	182
第二节	免疫机制	185
第三节	感染机制	194
第四节	内分泌机制	203
第七章	淋巴细胞与红斑狼疮	206
第一节	T 淋巴细胞与红斑狼疮	206
第二节	B 淋巴细胞与红斑狼疮	214
第三节	NK 细胞和能下调抗体生成的 CD8 ⁺ T 细胞与红斑狼疮	221
第八章	细胞因子与红斑狼疮	226
第一节	概述	226
第二节	细胞因子与细胞因子受体在红斑狼疮中的表达	230
第三节	细胞因子网络在红斑狼疮中的作用	241
第九章	细胞凋亡与红斑狼疮	246
第一节	细胞凋亡概述	246
第二节	细胞凋亡在红斑狼疮发病中的作用	254
第三节	凋亡理论在红斑狼疮治疗中的应用	258
第十章	自身抗体与红斑狼疮	262
第一节	自身抗体	262
第二节	抗核抗体	265
第三节	抗 DNA 抗体	271
第四节	抗核小体抗体家族	281
第五节	抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 自身抗体	286
第六节	抗 SnRNP 抗体	291
第七节	抗磷脂抗体	296
第八节	狼疮抗凝物	301
第九节	抗淋巴细胞自身抗体	305
第十节	抗脑抗体	310
第十一章	补体、免疫复合物与红斑狼疮	320
第一节	概述	320
第二节	红斑狼疮中的补体	330
第三节	红斑狼疮患者体内的免疫复合物及其清除	335
第十二章	神经内分泌、性激素、紧张与红斑狼疮	339
第一节	神经、内分泌、免疫网络调节	339

第二节	红斑狼疮中的神经内分泌异常	343
第三节	性激素在狼疮中的作用	345
第四节	心理生理变化与系统性红斑狼疮	352
第十三章	红斑狼疮中的急性炎症和血管损伤	354
第一节	血管内皮细胞和白细胞与红斑狼疮血管损伤	354
第二节	补体和免疫复合物受体与免疫损伤	360
第三节	一氧化氮与红斑狼疮免疫和炎症	363
第四节	系统性红斑狼疮患者中的类花生酸类物质	370
第十四章	系统性红斑狼疮的临床表现和诊断	375
第一节	临床表现	375
第二节	实验室指标	400
第三节	诊断与鉴别诊断	420
第十五章	其他类型的红斑狼疮	432
第一节	皮肤型红斑狼疮	432
第二节	新生儿红斑狼疮	439
第三节	儿童和青少年红斑狼疮	449
第四节	妊娠红斑狼疮	461
第五节	药物诱导性狼疮	482
第六节	大疱性系统性红斑狼疮	496
第七节	老年性系统性红斑狼疮	500
第十六章	红斑狼疮常见并发症及合并症	505
第一节	狼疮肾炎	505
第二节	神经精神狼疮	519
第三节	红斑狼疮与感染	532
第十七章	系统性红斑狼疮的治疗	540
第一节	治疗原则	540
第二节	一般疗法和局部处理	542
第三节	非甾体抗炎药	547
第四节	抗疟药治疗	550
第五节	糖皮质激素	558
第六节	免疫抑制剂	572
第七节	抗风湿植物药	586
第八节	系统性红斑狼疮的非药物治疗	588
第九节	系统性红斑狼疮的创新实验治疗	591

第十节 其他问题的处理方法.....	595
第十八章 红斑狼疮的预防与预后.....	601
第一节 预防的策略与措施.....	601
第二节 红斑狼疮的三级预防.....	602
第三节 红斑狼疮的预后.....	606

第一章

红斑狼疮研究的历史沿革

红斑狼疮 (lupus erythematosus, LE) 作为一种古老的自身免疫性疾病, 人类对它的认识是逐步发展的。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 可累及多个脏器、系统, 临床表现复杂多样。在过去的一个多世纪里, 医学等自然科学突飞猛进的发展, 为人类深入认识红斑狼疮创造了条件。无论是治疗手段和发病机制的研究, 还是患者的预后和生活质量都取得了极大的进步。

第一节 命名的由来

红斑狼疮中“狼疮”一词来自于拉丁语“Lupus”, 原义是狼 (Wolf), 用来描述面部的红斑溃疡, 有“顽固难治”的意思。医学上最早使用“Lupus”是在 10 世纪关于 Martin 的传记中, 其中有一段关于教徒患狼疮及其典型症状的描述。

大约在公元 890 年, 世界上出现了第一例系统性红斑狼疮患者。来自维吉尼亚医学院的 Allison 和来自秘鲁 Ica 地区博物馆的 Pezza 领导的研究组成员们研究了秘鲁的 23 个木乃伊, 其中有一个身高 130cm 的 14 岁女孩。检查发现这名女孩有脱发症、血尿、胸膜炎和心包炎。进一步检查推断女孩生前有大量蛋白尿的出现, 还有毛细血管内红细胞和肾小球脱落组织的证据。肾脏活检证实了血管中纤维蛋白样物质的出现与血管性肾炎诊断的一致性。电子显微镜的研究显示了肾脏内人体包含物的存在。

12 世纪末, 一位名叫 Frugardi 的外科医生使用“noli me tangere” (不要接触我) 来命名面部溃疡, 同时指出狼疮可出现在身体的多个部位, 按照损害的部位不同而分别命名为: 脸上为“noli me tangere”; 躯干部为“cingulum”; 身体下部, 如脚、大腿和臀部则称为“狼疮”。最早的盘状红斑狼疮 (discoid lupus erythematosus, DLE) 图像出现在 1838 年 Cazenave 和 Schedel 的文章中。

1833 年, Bielt 称红斑狼疮为“离心性红斑”, 他的学生 Cazenave 在 1851 年指出: “它是一种罕见病, 年轻人多见, 尤其是女性……原因未明……”。1851 年, Cazenave 肯定了 Bielt 用“离心性红斑”描述各种狼疮的观点, 引入了“红斑狼疮”这一术语。

“狼疮”是 1892 年伦敦国际会议的重要议题, 在会议上 Kaposi 阐明了“盘状狼疮”的概念。1906 年, Kraus 和 Bohac 引入“急性红斑狼疮 (acute cutaneous lupus erythematosus, ACLE)”来描述皮肤和内脏症状同时存在的情况, 而“慢性红斑狼疮 (chronic cutaneous lupus erythematosus, CCLE)”则成了盘状损害的代名词。1936 年, 人们发现皮肤损害并非是诊断红斑狼疮的必需条件。Brunsting 引入了“播散性 (系统性) 红斑狼疮”, 而 Harvey 等使得“系统性红斑狼疮”一直沿用至今。1991 年, Reginato 和 Falasca 在美国波士顿召开拉美研究组会议, 并在波士顿成立了拉美风湿疾病流行病学

学会。会议上, Betancourt 通过 116 名狼疮患者的资料提出狼疮患者发病率男女性别比为 1:16。

第二节 疾病的性质

1853 年, James 将狼疮皮损描述为“啮齿性溃疡”, 认为“noli me tangere”为一种肿瘤。Hutchinson 认为结核菌是红斑狼疮的病因, 该病是由结核菌产生的毒素引起的慢性炎症反应。Kaposi 认为结核和红斑狼疮可以同时发生在一个患者身上, 红斑狼疮不是结核的一种表现。Goeckerman 分析梅奥临床中心的资料后, 发现结核病在盘状损害和其他皮肤损害病例中同样流行。1933 年 Keil 分析系统性红斑狼疮死亡病例的尸检报告后, 发现只有 20% 的病例有明显或可疑的结核证据。

MacLeon 发现急性播散性红斑狼疮与一般的毒血症之间有一定的关联, 限制性病例和那些急性播散性狼疮病例可能有不同的病因。根据美国 1952 年的教学参考书, 在特征性皮疹出现之前对系统性红斑狼疮作出诊断几乎是不可能的。梅奥医院于 1938 年前诊断的病例, 有 47% 依靠盘状红斑狼疮的发病, 而 1938 年后只占 17%。Keil 指出皮肤表现和内脏症状的严重性之间缺乏相关性, 它们是同一疾病的不同表现形式。

1942 年, Klemperer 提出“胶原病 (collagen disease)”的概念, 认为其包括 6 种疾病: 风湿热、慢性类风湿性关节炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症和皮炎。从病理形态学的角度来看, 胶原病属于广义的结缔组织病。而从病因、发病机制上, 胶原病应归属于自身免疫性疾病。其病变部位可有 γ 球蛋白沉着, 并有补体和抗原抗体复合物、非特异性多态抗原、自身抗体, 临床上常和其他自身免疫性疾病并存, 表现为多系统多器官损害。Klemperer 认为胶原病的共同点是结缔组织的类纤维素改变, 此外, 还包括血管炎、基质及微血管渗出物等变化。

后来, 人们发现纤维蛋白变性和粘液样水肿来自结缔组织中基质的变化及血浆成分的渗出、沉着, 而不是胶原纤维, 说明该病的发生不单是胶原的问题, 更重要的是基质的变化和血管周围的渗出。1952 年, Ehrlich 建议将其改称为“结缔组织病”。20 世纪 60 年代前, 对结缔组织病的研究着重于形态学, 对阐明红斑狼疮发病机制并没有起到很大的作用。1933 年, Klinge 提出风湿病的变态反应学说。1948 年, Hargraves 在检查系统性红斑狼疮患者骨髓提取物时发现狼疮细胞 (即 LE 细胞)。狼疮细胞不仅可出现于系统性红斑狼疮患者, 还可存在于类风湿性关节炎、慢性肝炎、药物引起的红斑狼疮样综合征等一系列自身免疫性疾病患者。1953 年, Miescher、Fauconnet 和 Bumel 等证明引起狼疮细胞的因子是一种抗核抗体。随后, Bumel 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和探讨。

20 世纪 40 年代之前, 红斑狼疮病例的描绘和治疗多停留在皮肤病学的领域。1939 年, Sutton 主编的《Sutton 的皮肤病》包含了 13 页盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮的内容。20 世纪 40 年代以来, 系统性红斑狼疮患者可以不发生皮肤损害的观点逐渐被接受, 这是使该病转向内科领域的重要因素之一。1944 年, Comroe 的《关节炎及其综合征》用了 3 页描述红斑狼疮的相关内容。1948 年类风湿因子和狼疮细胞被发现, 1949 年激素疗法被研制出来。紧接着, 1950 年成立了关节炎和代谢性疾病协会。为了防治

风湿病疾患,早在1923年巴黎便成立了风湿病国际委员会(International Committee on Rheumatism),3年后改为国际抗风湿联盟(International League Against Rheumatism, ILAR)。梅奥临床中心也于1927年开展红斑狼疮知识的专业培训。1938年,美国成立了风湿病学会。我国于1983年在张乃铮教授等前辈的努力下,成立了中华风湿学会。1985年5月,在南宁召开了第二次学术会议,交流和讨论了红斑狼疮的研究和防治经验,并于同年成立了专题研究协作组。

随着自身抗体检查技术的不断提高,以及对人和动物体内各种自身抗体的发现和认识,自身免疫和自身免疫性疾病的概念被逐渐确立起来。现代科学认为,风湿类疾病中有一部分累及结缔组织,而这类疾病中部分可累及血液系统和自身免疫系统的则归属于自身免疫性疾病,如红斑狼疮。

第三节 临床疾病谱

从1872年到Osler首次提出有关“红斑渗出多形物”理论的这段时间,人们发现了一些出现皮肤以外症状的红斑狼疮病例。1895年,Osler定义该疾病为:“未明原因的多形性皮肤损害……充血、水肿和出血……部分病例伴有关节炎和不同形式的内脏表现,其中最重要的是胃肠危象、心内膜炎、心包炎、急性肾炎以及黏膜表面出血。该病易复发,侵袭可达数月,甚至终生。患者可无红斑渗出的迹象,仅表现为内脏损害。”

1904年,Osler分析了29个在性别和年龄上同典型的红斑狼疮明显不同的病例。其中19例(11例为4~12岁)出现紫癜和肠绞痛,最多见的皮肤外表现为关节痛(17例)和肾炎(14例)。Osler认为该病可无皮肤上的表现,其致病机制为血管渗出、血液学等改变。

1872年,Kaposi报道红斑狼疮患者可出现发热和肺炎症状,Kraus和Bohac认为肺炎可能是红斑狼疮的特异性表现,而发热不一定是狼疮所致的感染引起的(表1-1)。

1911年,Libman收治了一个10岁女病例,多发性关节痛病史10周,伴心前区疼痛、呼吸困难、血尿和少尿症状。有蝴蝶样的红斑,类似急性播散性红斑狼疮,血培养无菌生长。死后尸检示罕见型心内膜炎和肾小球肾炎。而Libman收治并由Sachs完成尸检的4例病例中,2例患者面部有蝴蝶斑,3例有肾炎表现。1936年,Belote和Ratner在回顾了公布的所有病例后指出:上述“Libman-Sachs综合征”是Osler红斑的亚类,但不可能是红斑狼疮表现。直到1940年,这种形式的心内膜炎才被公认为是系统性红斑狼疮的表现。

自1895年Osler报道红斑狼疮患者会发生肾损害后,人们频繁观察到这种现象。1902年,Sequeira发现10例播散性(皮肤)红斑狼疮中有5例出现蛋白尿,其中1例死亡病例病理诊断为肾炎。Baehr等在一项系统性红斑狼疮病例的病理研究中将13例特异的狼疮肾炎(56%)单列出来研究,并认为肾脏最常见和典型的改变是毛细血管壁透明增厚、变硬,像重金属制成的一样,因此称为“金属环损害”,不同于肾动脉硬化或慢性肾小球肾炎中血管球的透明性退变。Harvey等对死亡病例进行尸检,认为肾损害在红斑狼疮死因中起着重要的作用。Libman和Sachs描述了心脏损害和脾功能异常:脾小体大部分区域被透明样的结缔组织包绕,微血管的管腔消失。

表 1-1 系统性红斑狼疮的各种始发症状

始发症状	作者和时间	地址
临床		
蝴蝶斑	Von Hebra, 1845 年	Vienna
关节痛	Kaposi, 1872 年	Vienna
淋巴结增大	Kaposi, 1872 年	
关节炎	Philippson, 1892 年	Hamburg
胃肠道不适	Osler, 1895 年	Baltimore
肾炎	Osler, 1895 年	
紫癜	Osler, 1895 年	
雷诺现象	Macleon, 1908 年	London
肺炎	Kraus and Bohac, 1908 年	Prague
光过敏	Pulay, 1921 年	Vienna
心内膜炎	Libman and Sachs, 1923 年	New York
视网膜病变	Pillat, 1935 年	Vienna
脑病	Daly, 1945 年	Minneapolis
脊髓病	Piper, 1953 年	Madison, WI
实验室		
生物学假阳性反应	Reinhart, 1909 年	Hamburg
白细胞减少	Goeckerman, 1923 年	Rochester, MN
贫血	Keefer and Felty, 1924 年	Baltimore
苏木素小体	Gross, 1932 年	New York
血小板减少	Lyon, 1933 年	Philadelphia
“金属环”血管球	Baehr et al., 1935 年	New York
高丙种球蛋白血症	Coburn and Moore, 1943 年	Baltimore
狼疮细胞	Hargraves, 1948 年	Rochester, MN
狼疮抗凝剂	Conley and Hartmann, 1952 年	Baltimore
抗核抗体	Miescher and Fauconnet, 1954 年	Geneva, Switz

关于大脑损害, Osler 描述了 2 例有谵妄症状的病例, 继发偏瘫和失语, 推测可能与脑部损害有关。研究人员于 1943 年首次对系统性红斑狼疮患者发生的精神症状作了详细描述。Jarcho 和 Daly 讨论了系统性红斑狼疮引起脑血管病表现的各种原因。

研究者对系统性红斑狼疮患者眼部症状的关注先于脑部症状, 1930 年通过病理研究证实系统性红斑狼疮患者会发生视网膜脉管炎。Maumenee 引入絮状斑来描述视网膜损害, 同原先的细胞状体类似。研究显示絮状斑是视网膜缺血性损伤的表现, 而细胞状体是微神经损伤, 它们可以同时存在, 但性质不同。1970 年以前, 在大约 10% 的系统性红斑狼疮患者中发现絮状斑。

早期关于系统性红斑狼疮的研究并未涉及贫血的描述, 直到 1924 年才有正常白细胞计数下继发贫血的报道。Rose 和 Pillsbury 首先考虑血液谱的主要特点, Goeckerman 于 1923 年发现 1 例白细胞减少的病例, 而此时 Kaposi 和 Osler 已注意到紫癜, 但直到 20 世纪 30 年代研究人员才发现系统性红斑狼疮病例出现血小板减少的现象。

1921 年, 有学者提出狼疮患者暴露于强阳光会加重病情。1 例患有盘状红斑狼疮的妇女其病情随暴露于阳光强度的增加而进展, 几个月后损害消失。但当她再次接受背部

紫外线照射后,照射部位出现明显的损伤。Rasch 于 1907 年发现许多仅限于暴露皮肤部位损伤的病例,认为暴露强阳光会加重甚至引起红斑狼疮(如盘状红斑狼疮)。紫外线 B 能诱导角质细胞和成纤维细胞产生增加炎症反应的细胞因子,紫外线 B 能诱导抗 Ro、抗 La、抗 Sm 和抗 RNP 抗体,而这些抗体的产生与系统性红斑狼疮患者的角质细胞有关。

Samuel Irgang 提出深部红斑狼疮(lupus erythematosus profundus, LEP)的概念,用来描述皮肤深部结节状损害,但很少涉及表皮受累的盘状红斑狼疮病例。此种病例在 1869 年的皮肤病文献中被称为 Kaposi-Irgang 综合征。20 世纪 40 年代前,该结节状损害常被误诊为结节病。

Sonthheimer 等于 1979 年描述的亚急性皮肤型红斑狼疮(subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)是介于盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮之间的一种疾病。该损伤多后发于盘状红斑狼疮,约 20% 和盘状损害同时发生。它们和盘状红斑狼疮的不同在于其为环状或与牛皮癣相像,缺乏滤泡填充,治愈后不易结疤,比盘状红斑狼疮或系统性红斑狼疮出现光过敏的频率高。

1954 年证实良性的穿胎盘红斑狼疮因子(如抗 DNA 抗体)的存在。1957 年,一位患有系统性红斑狼疮的妇女生下一个完全心脏阻滞的男婴,第二天婴儿死后,研究人员在其心肌内找到苏木精抗体。1977 年后,大量心脏完全阻滞新生儿病例的心肌内发现该抗体,而该抗体阳性的婴儿中约有一半会发生红斑狼疮。于是,人们将苏木精抗体作为新生儿红斑狼疮的典型征兆。

1941 年, Pangborn 发现牛心提取物中用于梅毒补体固定实验的物质是磷脂。1948 年, Conley 等在一例非血友病出血患者中发现了内源性循环抗凝剂。4 年后,发现 2 例系统性红斑狼疮患者出血的原因是使用了抗凝剂。Lee 和 Sanders 认为该物质在系统性红斑狼疮患者体内并不少,但很少引起出血。1963 年,发现抗凝血成分影响出血和血栓的形成。1975 年,首次提出系统性红斑狼疮孕妇自发性流产的发生与狼疮抗凝血成分有关联,并在随后的前瞻性研究中予以证实。1988 年,抗心磷脂抗体从与系统性红斑狼疮有关的各种抗体中分离出来。

Demeschek 提出“冰山理论”,认为系统性红斑狼疮是“冰山在海面以下的部分”,特发性血小板减少性紫癜、溶血性贫血、肾炎等临床表现是“冰山暴露在海面上的山峰部分”。经过 150 年的变迁,系统性红斑狼疮的概念才逐渐形成。从最初 Osler 强调“全身性疾病”到“胶原血管病”的提出和狼疮细胞的发现,以及免疫学和免疫病理学的发展,使系统性红斑狼疮的免疫学特征得到验证,因而有了“免疫学的癫痫(immunologic epilepsy)”的名称。

第四节 疾病的分类

关于红斑狼疮的分类,一直存在着争议。有人主张将红斑狼疮分为两型:①盘状红斑狼疮,又细分为局限性盘状型和泛发性盘状型;②系统性红斑狼疮,又有人主张把盘状型改为皮肤型红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE)。实际通过研究观察认为红斑狼疮系同一病谱性疾病,而局限性盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮只不过是这个疾病谱的两个极端类型而已,中间有亚急性皮肤型红斑狼疮和深部红斑狼疮等。

历史上存在的各类分类方法：

1. Bundick 和 Eilis 分类法：

- (1) 局限性盘状红斑狼疮
- (2) 播散性红斑狼疮
- 1) 急性红斑狼疮
- 2) 亚急性红斑狼疮
- 3) 慢性播散性红斑狼疮（播散性盘状红斑狼疮）

2. 北村分类法（根据皮肤损害性质）

- (1) 不全型（顿挫型）
- (2) 慢性盘状干燥型
- (3) 慢性盘状渗出型
- (4) 色素增生型
- (5) 慢性播散型
- (6) 急性播散型

3. Martin 分类法

- (1) 隐性红斑狼疮
- (2) 有特异性皮损而无系统症状者
- (3) 有特异性皮损又有系统症状者
- (4) 有系统性症状而无特异性皮损者

4. Gilliam 分类法（按皮损类型）

- (1) 慢性皮肤红斑狼疮
- 1) 局限性盘状红斑狼疮
- 2) 泛发性盘状红斑狼疮
- 3) 肥厚性盘状红斑狼疮
- 4) 深部红斑狼疮
- (2) 亚急性皮肤型红斑狼疮
- (3) 急性红斑狼疮
- 1) 面（颧）部红斑
- 2) 面、头皮、颈、上胸、肩臂伸面和手背红斑
- 3) 大疱性或中毒性表皮枯竭样损害

现国内外多将红斑狼疮分为以下几类：盘状红斑狼疮（包括局限型和播散型）、系统性红斑狼疮、亚急性皮肤型红斑狼疮和特殊型红斑狼疮（包括深在型、肥厚型、不全型、急性局限性浮肿型和冻疮型）。

第五节 疾病的诊断

一、诊断标准

红斑狼疮是一种较为常见的自身免疫性疾病，其病因和发病机制尚未完全清楚，目

前认为可能由遗传、激素和环境等因素综合作用,引起机体免疫调节紊乱,抗原、抗体和补体复合物沉积,导致局部或全身组织、器官损害。其临床表现复杂多样,可出现多系统和脏器损害,多呈症状加重与缓解交替出现。其中以系统性红斑狼疮最为常见,目前各国均以系统性红斑狼疮为模型来制定诊断标准。

1971年美国风湿病学会(American rheumatism association, ACR)制定了系统性红斑狼疮的诊断标准,并于1982年根据Harriet的修订标准发表了新的诊断标准,现国际上多采用该标准。当1971年美国风湿病学会标准建立时,白细胞减少、血小板减少以及溶血性贫血还都是独立的系统性红斑狼疮诊断标准。当美国风湿病学会标准在1982年更新后,血液学表现中的四个要素,在没有违规使用药物的情况下,被综合起来作为“血液系统”标准。这四个因素中取出一个或一个以上,就可以作为一个单独的诊断标准。

1982年3月,中华医学会风湿病学专题学术会议在北京制定了我国系统性红斑狼疮诊断(参考)标准,中华风湿病学会上海分会亦于1987年制定了相关诊断标准,与美国风湿病学会1982年的标准在诊断的特异度和敏感性上无差异。

1997年,美国风湿病学会的诊断和治疗标准委员会重新评定了1982年对系统性红斑狼疮的修订标准,并获得研究理事会及指导委员会的批准。

目前,认为不应对血液学标准中的要素进行改动。这种标准在区别狼疮患者与其他结缔组织病患者时,具有很好的特异性和灵敏性。此外,血液学特征可能有预后意义。在判断血细胞减少时要排除其他导致血细胞减少的原因,特别是药物诱导和感染等原因。

为了进一步提高系统性红斑狼疮的诊断,尤其是早期诊断的准确性,应注意如下两个方面:①并非所有符合标准的病例都是系统性红斑狼疮患者,而不符合标准的也不能否定是系统性红斑狼疮,需要进一步检查和随访,所以提高警惕和科学全面的分析有助于早期正确诊断;②尽可能多的应用实验室检查手段。

二、活动性指标

用来评价系统性红斑狼疮的活动度的体系已经超过60个,主要有:①Ropes system;②美国国家健康机构制订的标准;③Toronto大学制定的系统性红斑狼疮-疾病活动指数(SLE Disease Activity Index, SLEDAI);④the New York Hospital for Special Surgery system (NYHSS);⑤英国狼疮评估组标准(The British Isles Lupus Assessment Group Scale, BILAG);⑥系统性狼疮活动性评估(Systemic Lupus Activity Measure, SLAM)等。Liang对上述6个评价指标进行了多中心临床评估,最后认为SLAM、BILAG、SLEDAI具有较好的重复性和可信性,在医生客观评价和患者自我主观评价间都有很好的相关性和一致性,与其他标准相比,具有更好的心理测试特性。

三、损害指标

在评估系统性红斑狼疮预后和评价治疗方案时,累及器官的损害和疾病活动度是两个非常重要的指标。在实际的治疗工作中,既要控制疾病活动,也要减少累及器官的损害。1991年,美国风湿病学会制定了系统性红斑狼疮损害指数(systemic lupus interna-

tional collaborating clinics/American college of rheumatology damage index, SLICC/ACR DI)。它包括眼、神经精神、肾、肺、心血管、周围血管、胃肠道、肌肉骨骼、皮肤、生殖功能丧失、糖尿病和恶性肿瘤等 12 个器官系统的 20 种损害。这些损害可能来自于整个病程、并发症或治疗过程,指标评估时不考虑当时疾病的活动性、损害程度、治疗持续时间和功能丧失时间。

第六节 疾病的治疗

Aguilar 进行狼疮治疗历史的回顾时,从希波克拉底时代的砷糊,到鳕鱼肝油、铁及其化合物、碘酒、钾、氯化钙、锑、氯化钡、铁的化合物,写到:“在这些药物和类似方法的帮助下,可以增加营养,以期使得狼疮患者身体康复,但是过去的人们并不期望通过这些方法来治疗、治愈或者预防狼疮复发。”

19 世纪 50 年代,狼疮皮损被认为是一种肿瘤,人们使用氯化锌进行切除术和烧灼术来治疗盘状狼疮或者普通狼疮患者。1938 年磺胺类药物开始用于治疗盘状红斑狼疮,几年后用于治疗系统性红斑狼疮。1945 年,一名怀疑患有肾盂肾炎的战士,在使用磺胺类药物治疗后发展为典型的系统性红斑狼疮。Gold 认为磺胺药物导致红斑狼疮患者病情恶化是由于他们对这些药物过敏。

长期大剂量应用肼苯哒嗪与系统性红斑狼疮的进展有明显关联。Comens 和 Schroeder 发现狼疮细胞不仅存在于那些有系统性红斑狼疮症状的患者中,也可出现在那些服用肼苯哒嗪的无症状的病例中。1969 年, Dubois 进行了一项有 520 例狼疮患者的队列研究,发现其中 33 例有药物诱发病史,药物诱发者症状轻微,缺乏胃肠道症状、肾脏和神经系统表现。Blomgren 等在一项前瞻性的研究中,发现一半的普鲁卡因胺服用者在 6 个月内体内产生了抗核抗体。

现已明确很多药物,如氢氯苯噻嗪、抗组胺剂、钙通道阻滞剂和甲氧萘丙酸与亚急性皮肤型红斑狼疮发生有关,激素引起的系统性红斑狼疮可能发生在一些临床治疗中,一些病历报告提示口服避孕药与系统性红斑狼疮发作有联系。另外,含有联苯氨和芳香胺类的物质,如杀虫剂、除草剂、防腐剂、染料、塑料、橡胶制品和烟草,也可引起狼疮。

Dohertyh 和 Siegel 指出,激素疗法的引入使得 Libman-Sachs 心内膜炎不再是系统性红斑狼疮常见的死因(1924 ~ 1951 年为 59%, 1953 ~ 1976 年为 36%),从而使红斑狼疮的病死率下降。

在纽约召开的第七届国际风湿病学会上, Philip 报道了复合维生素 E 治疗红斑狼疮的临床效果。1953 年, Langhof 第一个将非甾体抗炎药(nonsteroidal anti inflammatory drugs, NASIDs)正式应用于红斑狼疮的治疗,他报道:4 位亚急性狼疮患者使用保泰松,结果病情得到改善。唯一公开发表(1980 年)的关于非甾体抗炎药应用于系统性红斑狼疮患者的双盲对照性研究是由美国国立卫生研究院(NIH)来完成的。随着对疾病性别差异的深入研究,激素的治疗进入临床。在圣佛朗西斯举行的第六十五次风湿病学专题报告上授予 Jorge 博士著名的 Edmund Dubois 奖,以表彰他在绝经后狼疮患者中实行激素替代疗法的成就。