

主 编 / 蒋季杰

现代 红斑狼疮病学

XIANDAI
HONGBANLANGCHUANG
BING XUE



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

现代红斑狼疮病学

XIANDAI HONGBANLANGCHUANGBINGXUE

主 编 蒋季杰



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代红斑狼疮病学/蒋季杰主编. —北京:人民军医出版社,2005.1
ISBN 7-80194-399-6

I. 现… II. 蒋… III. 红斑狼疮-诊疗 IV. R593.24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 061130 号

策划编辑:姚磊 加工编辑:伦踪启 责任审读:李晨
版式设计:周小娟 封面设计:吴朝洪 责任监印:陈琪福
出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842
电话:(010)66882586(发行部) 51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部) 66882583(办公室)
网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:23.25 彩页 5 面 字数:534 千字
版次:2005 年 1 月第 1 版 印次:2005 年 1 月第 1 次印刷
印数:0001~3000
定价:59.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换
电话:(010)66882585,51927252

编 著 者 名 单

主 编 蒋季杰

副主编 曹双林 范亚平 张鸿民

编著者 (以姓氏笔画为序)

朱建华	朱健华	刘 军	李 军	杨大明
邱亚平	余耀南	张鸿民	陈晓岚	邵政一
范亚平	施 辉	施公胜	顾永健	钱勳虎
倪松石	徐邦生	徐瑞容	曹双林	黄 丹
黄剑飞	蒋季杰	傅玲琳	潘 闽	

内容提要

本书共 21 章,简要地介绍了结缔组织、免疫细胞、系统性红斑狼疮的免疫发病机制和临床流行病学。实验室检查重点介绍自身抗体测定和特殊的血清学检查以及这些检查的诊断价值。详细描述了系统性红斑狼疮的皮肤病变及其发病机制。对系统性红斑狼疮累及肾脏、心血管、呼吸、血液淋巴系统、消化系统、神经系统的临床表现和病理改变都有详细介绍。对红斑狼疮的一些特殊问题如合并妊娠、新生儿狼疮和药物性狼疮有专题介绍。回顾了传统治疗方法,介绍了新治疗方法和中医辨证施治的经验。全书内容丰富,贴近临床实际,也反映了系统性红斑狼疮近年的进展。对从事内科、风湿科及皮肤病等相关学科的临床医师、医技人员和研究生有重要的参考价值。

责任编辑 姚 磊 伦踪启

前言

系统性红斑狼疮是一种常见的风湿性疾病。国内外资料表明,其发病率近年来有明显增长趋势,严重地危害人类的身心健康,尤其对中青年女性危害更大,重症可危及生命。系统性红斑狼疮属自身免疫性疾病范畴,涉及免疫学、分子生物学和遗传病学等方面基础理论。除了对皮肤、黏膜、关节和肌肉等损害外,还累及肾脏、心血管、肺、血液淋巴系统、消化系统、内分泌器官和神经精神系统,产生相应的病变。因此,系统性红斑狼疮和其他学科有广泛交叉和渗透,临床表现复杂,已不再局限于风湿科或皮肤科。对系统性红斑狼疮早期诊治,要求临床医师具备内科各专业的“百科”知识。有鉴于此,我们组织了免疫学、解剖组织学、皮肤科、内科各系统的专家学者,从各自专业视角编写相应部分。参加本书编写的既有资深专家,如免疫学钱勍虎教授,解剖组织学余耀南教授,药理学邵政一教授,消化系杨大明教授,神经精神病学顾永健教授等;又有一批中青年骨干,他们多数是留学回国人员,具有博士、硕士学位,现是各学科负责人。他们在繁重的医疗、教学、科研之暇参加编写,使本书既反映近年研究进展,又贴近临床,以期对临床诊断有所裨益。

系统性红斑狼疮如能早期诊断,根据病人不同特点,及时采取正确的治疗方法,使病情缓解,可达到基本治愈。而系统性红斑狼疮的各种诊疗技术日新月异,新技术、新方法不断涌现。本书在章节编排方面从实践出发,尽可能地方便读者,根据病人临床表现,选择适当的实验检查,进行鉴别,尽早作出诊断,得以及时治疗。目前本病治疗还不尽合理,还有误区。本书全面介绍了系统性红斑狼疮的治疗药物,对肾上腺皮质激素、免疫调节药、抗肿瘤药物和抗疟药物等传统治疗进行介绍,还介绍了新药如霉酚酸酯、来氟米特以及血浆置换、造血干细胞移植等新疗法。多年的实践证明,中西医结合治疗红斑狼疮是有效的,并已取得了可喜的成绩。出身于中医世家的朱建华教授对中医药治疗红斑狼疮有独到的领悟,她介绍的治疗经验继承和发扬了中医治疗红斑狼疮辨证论治的精髓。我们期望中西医结合达到优势互补。

在本书即将付梓之际,要感谢南通医学院附属医院领导的关心和支持,特别是朱建华院长十分关心本书出版,作为心血管病专家,亲自为本书撰写系统性红斑狼疮的“心血管系统表现”。感谢人民军医出版社姚磊主编的鼓励和指导,使本书得以如期完成。

系统性红斑狼疮的基础研究和临床诊疗的进展神速。由于作者经验和理解的不一致性,学术观点不尽相同,主编未强求统一;部分研究进展可能在书中有重复,为保持各章节相对独立,未做删节,敬请读者海涵。也恳切地期待大家批评和雅正。

蒋季杰

2004年8月



彩图1 ACLE 颊部红斑



彩图2 ACLE面部肿胀性
红斑



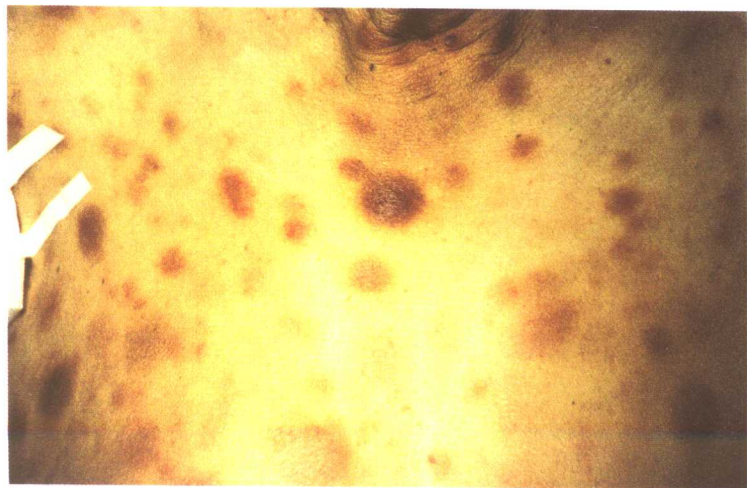
彩图3 ACLE 面颊部丘疹，
融合性红斑



彩图4 ACLE面颊部丘疹，融合性红斑



彩图5 ACLE手部丘疹、斑疹，1/2角化过度性红斑



彩图6 SCLE丘疹、鳞屑性损害



彩图7 SCLE 环状损害



彩图8 多形红斑样损害



彩图9 色素减退性，凹陷性
瘢痕



彩图 10 DLE 瘢痕性秃发



彩图 11 DLE 手背部皮损



彩图 12 上肢深灰性LE蝶形凹陷



彩图13 唇黏膜DLE



彩图14 水肿型SLE 呈“腊肠样”



彩图15 LE 非特异性肢端血管炎

目 录

第1章 结缔组织和免疫细胞.....	(1)
第一节 结缔组织的结构和功能.....	(1)
第二节 淋巴细胞.....	(6)
第三节 抗原呈递细胞.....	(8)
第四节 其他免疫相关细胞	(12)
第2章 系统性红斑狼疮的流行病学	(15)
第3章 病因及发病机制	(20)
第一节 概述	(20)
第二节 病因	(21)
第三节 发病机制	(25)
第四节 性激素在系统性红斑狼疮中的作用	(26)
第4章 红斑狼疮的实验室检查	(34)
第一节 自身抗体	(34)
第二节 血清学异常	(71)
第5章 皮肤红斑狼疮的发病机制	(86)
第一节 红斑狼疮的临床光过敏现象	(86)
第二节 紫外线、细胞凋亡和皮肤.....	(90)
第三节 紫外线作为炎症刺激因子的作用	(93)
第四节 体液因子在红斑狼疮中的作用	(95)
第五节 细胞因素与红斑狼疮	(98)
第六节 皮肤红斑狼疮中的共同作用因素.....	(100)
第七节 皮肤红斑狼疮发病机制的模型.....	(102)
第6章 红斑狼疮的皮肤病变.....	(108)
第一节 历史回顾及展望.....	(109)
第二节 定义和分类.....	(111)
第三节 红斑狼疮特异性皮肤疾病.....	(112)
第四节 红斑狼疮非特异性皮肤疾病.....	(134)
第五节 自身免疫性疾病重叠的皮肤表现.....	(136)
第六节 药物相关的皮肤疾病.....	(137)
第七节 其他.....	(137)
第7章 系统性红斑狼疮的肾脏病变.....	(140)
第一节 狼疮性肾炎.....	(140)



第二节 狼疮性肾炎的病理变化..... (152)

第8章 系统性红斑狼疮的神经精神病学表现(NP-SLE) (162)

第一节 发病机制..... (162)

第二节 SLE 的神经病学表现 (166)

第三节 狼疮患者的精神病学表现..... (172)

第四节 NP-SLE 的实验室检查 (175)

第五节 NP-SLE 的治疗 (180)

第9章 系统性红斑狼疮的心血管系统表现..... (187)

第一节 对病人的检查..... (188)

第二节 心包炎..... (189)

第三节 Libman-Sacks 心内膜炎 (190)

第四节 心肌炎..... (191)

第五节 冠状动脉疾病..... (192)

第六节 SLE 累及心血管的其他表现 (195)

第10章 系统性红斑狼疮的呼吸系统表现 (200)

第11章 系统性红斑狼疮的血液和淋巴系统改变 (207)

第一节 淋巴系统表现..... (207)

第二节 血液学变化..... (210)

第12章 系统性红斑狼疮的消化系统表现 (223)

第13章 系统性红斑狼疮的内分泌系统表现 (232)

第14章 妊娠与系统性红斑狼疮 (236)

第一节 妊娠和分娩与系统性红斑狼疮..... (236)

第二节 红斑狼疮与胎儿..... (239)

第15章 儿童和新生儿红斑狼疮 (244)

第一节 儿童系统性红斑狼疮..... (244)

第二节 新生儿红斑狼疮..... (251)

第16章 药物性狼疮(DIL) (255)

第一节 与 DIL 有关的药物 (255)

第二节 DIL 的发病机制及有关因素..... (258)

第三节 DIL 的临床表现与实验室检查..... (259)

第四节 DIL 的诊断标准..... (260)

第五节 DIL 的治疗..... (261)

第17章 抗磷脂抗体综合征与系统性红斑狼疮 (263)

第一节 抗心磷脂抗体的特征..... (263)

第二节 抗磷脂抗体的流行病学..... (266)

第三节 抗磷脂抗体综合征的分类标准..... (267)

第四节 发病机制..... (268)

第五节 临床表现..... (269)

第六节 临床诊断与治疗..... (273)



第 18 章 系统性红斑狼疮的诊断	(277)
第一节 诊断标准	(277)
第二节 病情评估	(278)
第三节 鉴别诊断	(281)
第 19 章 药物治疗	(285)
第一节 非甾体类抗炎药	(285)
第二节 抗疟药	(290)
第三节 糖皮质激素	(298)
第四节 免疫抑制剂	(313)
第 20 章 中医药疗法	(333)
第一节 中医的病因病机	(333)
第二节 中医辨证论治	(335)
第三节 中西医结合治疗	(341)
第四节 名老中医经验方	(342)
第五节 其他治疗方法	(344)
第六节 最近研究	(345)
第 21 章 系统性红斑狼疮治疗进展	(350)
第一节 治疗概况	(350)
第二节 造血干细胞移植在 SLE 中的应用	(354)

第1章 结缔组织和免疫细胞

第一节 结缔组织的结构和功能

结缔组织(connective tissue)是体内分布最广的组织。具有多种细胞和丰富的细胞间质,间质包括无定形的基质、纤维和不断循环更新的组织液。所有结缔组织来源于胚胎间充质(mesenchyme)。间充质由间充质细胞和无定形基质构成。间充质细胞呈星形,突起相互连接成网,细胞核大,核仁明显,胞质弱嗜碱性。在胚胎时期能分化成多种结缔组织细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等。结缔组织包括疏松结缔组织、致密结缔组织、网状组织、脂肪组织、软骨组织、骨组织和血液。此节重点介绍疏松结缔组织的结构。

一、疏松结缔组织

疏松结缔组织又称蜂窝组织(areolar tissue),其特点是细胞种类较多,纤维较少,排列稀疏。

(一)细胞

结缔组织的细胞分两类:一类是比较稳定的细胞群,寿命较长,属于结缔组织本身固有的细胞,称为固定细胞(fixed cell)。它包括成纤维细胞和脂肪细胞。另一类是主要从血液进入结缔组织的不断变动的细胞群体,它们多半是短命的,称为游走细胞(wandering cell)。此类细胞有巨噬细胞、浆细胞、淋巴细胞、各种粒细胞和起源不肯定的肥大细胞。现介绍4种主要细胞。

1. 成纤维细胞(fibroblast) 细胞呈扁平形,有尖细的突起;胞核大,卵圆形,染色质

细而分散,核仁明显;胞质丰富,染色呈弱嗜碱性。电镜下胞质内可见大量粗面内质网、游离核糖体和发达的高尔基复合体,胞质周边部有微丝、微管。成纤维细胞是处于功能活跃状态的细胞,它产生结缔组织的各类纤维和基质。功能不活跃时细胞呈长梭形,核变小,染色深,胞质减少,称为纤维细胞(fibrocyte)。在创伤或炎症修复时,纤维细胞能再转变成合成功能活跃的成纤维细胞。

2. 巨噬细胞(macrophage) 形态多样,一般为圆形或椭圆形,并有粗短的突起,核小,染色较深。功能活跃的巨噬细胞有较长的胞突,胞质内出现许多大小不等的空泡和异物颗粒。电镜下胞质内有大量初级溶酶体、次级溶酶体、吞噬体和吞饮泡,胞质周边部有很多微丝与微管。巨噬细胞有趋化性,能伸出伪足做变形运动,向刺激物处移动,能够将处理的抗原提呈给淋巴细胞,并能合成和分泌溶菌酶、干扰素、IL-1及补体等。

3. 浆细胞(plasma cell) 浆细胞呈圆形或椭圆形,核圆,偏居细胞一端,染色质块状,多位于核膜下,呈辐射状排列;胞质嗜碱性。电镜下浆细胞胞质内含大量平行排列的粗面内质网和丰富的游离核糖体,核一侧有发达的高尔基复合体。浆细胞来源于B淋巴细胞,能合成和分泌免疫球蛋白,参与体液免疫。

4. 肥大细胞(mast cell) 它多成群或散在于毛细血管和小血管周围。细胞呈圆形



或椭圆形,胞质内充满较粗大的嗜碱性颗粒,这些颗粒具有异染性(metachromasia),如用甲苯胺蓝染色时,颗粒成紫红色。颗粒内含肝素、组胺和嗜酸性细胞趋化因子,胞质中还含有白三烯。其中组胺与白三烯可调节局部血管的通透性。当过敏反应发生时,进入体内的过敏原刺激浆细胞产生大量 IgE,与肥大细胞膜的 Fc 受体结合。结合 IgE 的肥大细胞称为致敏细胞。当机体再次受相同的过敏原侵入后,这些过敏原与致敏肥大细胞上的 IgE 特异地结合,引起细胞膜构型变化,钙离子进入细胞,启动微丝收缩,促进脱颗粒而造成过敏反应。此时,由于大量组胺与白三烯的释放,可造成毛细血管及微静脉扩张,管壁通透性增大,渗出过多液体而造成局部水肿,形成皮肤的荨麻疹或消化、呼吸道黏膜水肿,有的还引起支气管平滑肌痉挛而导致哮喘,严重者甚至造成休克。

(二)纤维

1. 胶原纤维(collagenous fiber)

(1)胶原的类型:近年来对胶原蛋白(collagen)的研究发现,按照 α 链氨基酸组成与顺序不同,胶原蛋白可分为 α_1 、 α_2 和 α_3 三类,至今已分辨出12种类型,其中I、II、III型具有光镜下可见的纤维结构,其他各型只有用电镜和免疫荧光法才能显示。各型胶原主要由成纤维细胞合成,也可由上皮细胞(IV型胶原)、内皮细胞(V型胶原)、肌细胞(III、V型胶原)和成骨细胞合成。I型胶原分布最广,真皮、骨、器官被膜、腱、筋膜、牙本质均有分布;II型胶原构成透明软骨的特征性的胶原原纤维;III型胶原分布较广,新愈合的伤痕、含大量平滑肌的组织、网状结缔组织为多见;IV型胶原主要见于上皮基板中;VI型胶原分布广泛与I、II型胶原混杂,角膜中较丰富;VII型胶原构成原纤维,将基膜锚着于底面的间质;VIII型胶原由血管壁和角膜内皮产生;IX型胶原分布于软骨组织;X型胶原分布于骺软骨的细胞肥大区;XI型胶原在软骨中与

II型胶原相伴;XII型胶原是最近从腱成纤维细胞 mRNA 构筑的互补 DNA 库的筛选中发现的,它在组织中的分布和功能还不太清楚。

(2)胶原纤维的形态:胶原纤维在新鲜状态下呈白色,光镜下观察胶原纤维分支交织成网,粗细不等由胶原原纤维借少量黏合质联结而成。在 HE 标本中胶原纤维着红色,用 Van Gieson 及通用三色染色时,分别被酸性复红及酸性的苯胺蓝染成红色和蓝色。构成胶原纤维的超微结构单位为胶原原纤维,具有64~70nm周期的横纹。胶原蛋白分子由三股多肽链呈螺旋形缠绕而成。它们平行聚合成胶原原纤维,相互平行的相邻分子之间纵向错开1/4分子长度。在负染时,由于磷钨酸浸透疏区空隙,所以用透射电镜观察,疏区反而显得色暗(电子密度高,图1-1)。

(3)胶原纤维的合成:①成纤维细胞摄取合成蛋白质所需的氨基酸(主要为脯氨酸、甘氨酸和赖氨酸等),在粗面内质网的核糖体上按照特定的胶原 mRNA 的信息排列,把相应的氨基酸从 N-末端起装配成各种前 α 链,它们与 α 链的不同点是在 N-端和 C-端多出一段多肽链分别称为 N-端前肽及 C-端前肽。②前 α -链边装配边进入粗面内质网的囊腔中,腔内有脯氨酰羟化酶及赖氨酰羟化酶将前 α 链上的脯氨酸和赖氨酸残基羟化。两种羟化酶都需要氧分子、 Fe^{2+} 及维生素 C 作为辅助因子以及酮戊二酸作为辅助底物。羟脯氨酸对胶原蛋白分子形成三股螺旋状结构及其稳固性有重要意义。羟赖氨酸的作用主要是建立分子间交联,还对胶原蛋白分子糖化起重要作用。③前胶原蛋白(procollagen)分子排泌到细胞外,受肽内切酶的作用,切除其分子两端未拧的多余部分,形成原胶原蛋白分子(tropocollagen molecule)。多条胶原原纤维经糖蛋白彼此黏合形成胶原纤维(图1-1)。

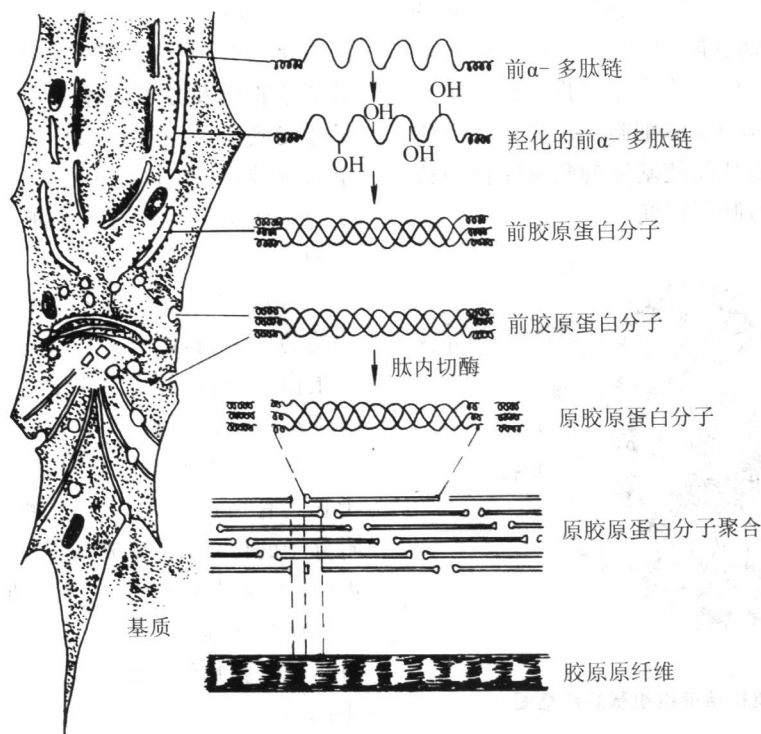


图 1-1 胶原纤维形成过程示意图

2. 弹性纤维(elastic fiber) 它比胶原纤维细,有折光性,常有分支。HE 染色不着色,用间苯二酚复红可染成紫红色。电镜下可见弹性纤维是由微原纤维包绕弹性蛋白而成。纤维有很大的弹性。

3. 网状纤维(reticular fiber) 纤维很细,分支繁多并连接成网状,HE 染色不着色,用浸银法可染成黑色,故又称嗜银纤维。电镜下也是由具有 64nm 周期横纹的原纤维组成。因此,也是胶原纤维之一(Ⅲ型胶原)。网状纤维的表面有较多的蛋白多糖和糖蛋白,则形成具有 PAS 反应阳性和嗜银性的特点。

(三)基质

基质是一种没有形态结构的物质,主要有一些生物大分子,其中也包含有水和无机盐类、葡萄糖、维生素、激素等水溶性小分子。基质的生物大分子主要是蛋白多糖,其中多

糖分子数量大大超过蛋白分子。基质中也有糖蛋白,其中蛋白分子的比例远远超过糖分子,而且糖分子多属于寡糖。

1. 蛋白多糖(proteoglycans) 又称黏蛋白(mucoprotein),多糖的部分为氨基己糖,又称糖胺多糖(glycosaminoglycans)主要分硫酸化和非硫酸化两种类型,前一类有硫酸软骨素(chondroitin sulfate)、硫酸角质素(keratin sulfate)、硫酸肝素(heparin sulfate);后一类为玻璃酸(hyaluronic acid)。自然状态的玻璃酸是曲折盘绕的长链大分子,构成蛋白多糖复合物的主干,其他糖胺多糖则与核心蛋白结合,形成蛋白多糖亚单位,再通过连接蛋白结合于玻璃酸长链分子,形成蛋白多糖聚合体。大量蛋白多糖聚合体形成有许多微小孔隙的分子筛(图 1-2)。分子间的细小网孔为亲水性,可结合多量组织液的水分,水溶性物质均可通过这些细小网孔扩