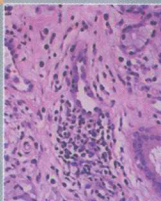


循证内科学丛书

风湿免疫内科

主 编 栗占国 胡大一
副主编 刘玉兰 高占成 黄晓军



 北京科学技术出版社

►循证内科学丛书

风湿免疫内科

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

风湿免疫内科/栗占国,胡大一主编. —北京:北京
科学技术出版社,2010.3

(循证内科学丛书)

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4414 - 6

I. 风… II. ①栗…②胡… III. 风湿病:
免疫性疾病 - 诊疗 IV. R593.21

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第205624号

风湿免疫内科

主 编:栗占国 胡大一

策 划:李金莉

责任编辑:杨 帆

责任校对:黄立辉

责任印制:杨 亮

封面设计:耕者设计工作室

出 版 人:张敬德

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街16号

邮政编码:100035

电话传真:0086 - 10 - 66161951(总编室)

0086 - 10 - 66113227(发行部) 0086 - 10 - 66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163.com

网 址:www.bkjpress.com

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:889mm × 1194mm 1/32

字 数:400千

印 张:12.375

版 次:2010年3月第1版

印 次:2010年3月第1次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 4414 - 6/R · 1228

定 价:30.00元



京科版图书,版权所有,侵权必究。

京科版图书,印装差错,负责退换。

编者名单

主 编 栗占国 胡大一

副主编 (以姓氏笔画为序)

刘玉兰 高占成 黄晓军

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 天	王永福	王国春	古洁若
叶 华	孙凌云	苏 茵	杨程德
何 菁	张学武	陈 适	郑 毅
赵 岩	贾 园	曾小峰	穆 荣

前 言

当今医学的发展,正在经历深刻的变革,面临着巨大的机遇和挑战。一方面,随着医学本身及相关学科的发展,新的诊疗技术和方法层出不穷,解决了许多以往无法克服的难题,为患者和医生提供了更多的选择。例如冠心病监护病房(CCU)的建立使急性心肌梗死的住院病死率由30%降至15%,静脉溶栓开展之后又降至10%以下,而经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)的应用使住院病死率进一步下降至5%左右。这是人类医学发展史上的重大进步。另一方面,许多根据动物实验的发现、临床经验或推理认为正确的治疗并没有经过循证医学的检验,即没有有力的证据证明治疗安全有效,有些甚至有害。逻辑推理并不永远是真理!另一个更为严重的问题是,对新技术和新方法的不规范、不合理使用、过度使用甚至是滥用,导致的伤残实际超过空难、车祸和地震灾害的后果,而未引起人们甚至医务界的震动和重视。例如盲目使用Ⅰ类抗心律失常药物治疗心肌梗死和心力衰竭患者的室性早搏和非持续性室性心动过速导致的死亡,远远超过了美国民航史所有空难死亡人数和朝鲜、越南战争阵亡美国士兵的总和。人们感到很神奇的Swan-Ganz导管在实际应用中并未证实获得预期的价值。在我国十分流行的定期输液,稀释血液防血栓的做法没有任何可靠的证据,浪费资源,延误病情。医疗行为不规范,不仅浪费了有限的医疗资源,





造成了沉重的社会负担,更给患者带来痛苦。这是需要整个医疗界深思的!

如何从浩如烟海的医学文献中筛选出最有用的证据,如何规范使用技术,是临床医师面临的主要问题。这都需要循证医学(evidence based medicine, EBM)的指导。1992年,加拿大学者 Gordon Guyatt 第一次提出了循证医学的概念。另一位加拿大学者 David Sackett 对循证医学做出了准确的定义:“Evidence based medicine is the integration of best research evidence with clinical experience and patient values”,即循证医学是通过整合最佳的研究证据、医师的临床经验以及患者的意愿,制定最优的医疗决策。

我国的医疗卫生事业的发展 and 改革都进入了一个关键时刻。坚持医疗卫生事业发展和改革的正确方向,必须高举三面旗帜:医学的公益性,医疗行为的规范化和预防第一的方针。实现医学的公益性,必须坚持医疗行为规范化,避免过度检查、过度医疗。推进医疗行为规范化,必须坚持循证医学的指导原则。坚持预防第一是解决看病难、看病贵的根本举措。做好预防工作,同样必须贯彻循证医学原则。

我们组织编写本书的目的就是进一步推动循证医学对内科疾病防治的科学化、规范化和现代化,实现医学的公益性,造福中国人民,造福人类的健康。

胡大一

目 录

第一章 风湿病总论	1
第二章 类风湿关节炎	15
第三章 成人斯蒂尔病	59
第四章 系统性红斑狼疮	69
第五章 抗磷脂综合征	118
第六章 脊柱关节病	136
第一节 强直性脊柱炎	138
第二节 银屑病关节炎	149
第三节 反应性关节炎	155
第四节 炎性肠病性关节炎	161
第五节 未分化脊柱关节病	165
第七章 系统性血管炎	172
第一节 大动脉炎	172
第二节 巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛	185
第三节 结节性多动脉炎	211



风湿病(rheumatic diseases)是一类主要累及关节、肌肉、皮肤、血管以及结缔组织的全身性疾病。多数风湿病的发生与遗传、感染、环境、雌激素和自身免疫异常有关。该类疾病的发病过程一般较缓慢,病程较长,临床上有全身多系统受累,表现复杂,患者可有特征性症状和体征,但不少患者的表现并不典型。因此,在风湿病的诊断上需重视患者的病史、症状和体征以及药物对病情的影响等。患者血清中可出现多种自身抗体。近些年来,风湿病的治疗已有了突飞猛进的发展,新的治疗药物和方法不断出现。同时,国内外专家针对风湿病均已有共识或治疗指南发表。临床研究表明,经系统性规范化治疗,大多数风湿病可以缓解。过去认为风湿病多为“不治之症”的概念已成为历史。

一、风湿病分类

疾病分类和命名的主要目的在于不同时期和不同地区间疾病谱的比较及研究。世界卫生组织(WHO)的国际疾病分类(ICD)使得这一目的成为可能。因此,ICD是迄今为止国际上应用最为广泛的疾病分类系统。风湿性疾病的国际疾病分类发表于2002年(表1-1)。随着风湿病学的发展,大多数的风湿病已有较ICD更为详细的分类,如血管炎和幼年类风湿关节炎的分类等,详见本书有关章节。

表1-1 风湿性疾病的命名和分类(ICD,2002)

病名	国际分类号	病名	国际分类号
一、弥漫性结缔组织病		肾病综合征(SLE)	581.81
系统性红斑狼疮	710.0	狼疮性肾炎	583.81

续表

病名	国际分类号	病名	国际分类号
系统性硬化症	710.1	坐骨神经痛	724.3
角结膜干燥症/干燥综合征		腰部神经根病	724.4
合征	710.2	背痛	724.5
皮炎	710.3	骨质疏松症	733.00
多肌炎	710.4	压缩性骨折	733.1
结缔组织病(非特异、弥漫性)	710.9	肋软骨炎	733.6
雷诺病	443.0	转子滑膜炎	726.5
二、类风湿关节炎和炎性多关节炎		膝关节滑膜炎	726.60
类风湿关节炎	714.0	脊柱前移	756.12
Felty 综合征	714.1	五、关节病	
其他/内脏或系统受累	714.2	关节病,非特异性	716.9
幼年类风湿(慢性或非特征性)	714.3	关节痛	719.4
幼年类风湿-急性	714.31	六、膝关节内紊乱症	
少关节型	714.32	髌骨软化症	717.7
单关节型	714.33	膝关节内部紊乱	717.9
炎性关节病(血清阴性)	714.9	七、关节异常	
三、骨关节炎		关节腔积液	719.0
肩关节	715.91	复发性风湿症	719.30
肘关节	715.92	手部疼痛	719.44
特发性弥漫性骨肥大	733.99	风湿性多肌痛	725
脊柱侧弯	737.30	髋部或股骨痛	719.45
腕关节	715.93	小腿或膝关节痛	719.46
手关节	715.94	肢体痛	729.5
骨盆及髋关节	715.95	八、累及皮肤及其他组织的疾病	
膝关节	715.96	感觉异常	782.0
踝关节和足	715.97	血管炎	447.6
其他部位	715.98	结节性多动脉炎	446.0
多个部位	715.09	川崎(Kawasaki)病	
局限性	715.2	包括儿童多动脉炎	446.1
颈椎	721.0	超敏性血管炎/肾炎-	
腰骶椎	721.3	肺出血综合征	446.2
腰椎	721.42	韦格纳肉芽肿	446.4
四、脊柱疾病		巨细胞(或颞)动脉炎	446.5
强直性脊柱炎	720.0	血小板减少性紫癜	446.6
椎间盘病	722.0	高安(Takayasu)动脉炎	446.7
颈痛	723.1	过敏性紫癜	287.0
颈神经炎	723.4	九、肌腱炎和滑囊炎	
脊柱狭窄-非特异部位	724.00	粘连性滑囊炎/冻结肩	726.0
腰椎狭窄	724.02	黏液囊/肌腱异常-肩膀	726.10
		肌腱炎,钙化,肩部	726.11
		肱二头肌腱鞘炎	726.12

续表

病名	国际分类号	病名	国际分类号
关节周围炎,左侧和(或)		十三、晶体性关节炎	
右侧关节	726.2	痛风性关节炎	274.0
侧上踝炎	726.32	伴痛风石的痛风(早期)	274.81
肘突滑膜炎	726.33	伴痛风石的痛风	274.82
溃疡性结肠炎及相关的		钙质代谢异常和	275.4
关节炎	556	软骨钙质沉着	712.1
与胃肠道疾病(非感染		假性痛风	712.2
性)足鹅头状骨滑膜炎	726.61	软骨骨质钙质沉着(非	
髌前滑膜炎	726.65	特异性)	712.3
跖痛症	726.70	其他特殊部位的晶体性	
腱炎,非特异性	726.90	关节病	712.8
足跟滑膜炎	727.3	非特异性晶体性关节炎	712.9
十、滑膜、肌腱异常,滑囊炎		十四、血浆蛋白代谢异常	
拇指腱鞘炎	727.04	非特异性血浆蛋白代谢	
贝克(Baker)囊肿	727.51	异常	273.9
十一、肌肉,韧带及筋膜异常		十五、其他炎性疾病	
跖肌筋膜炎	728.71	银屑病关节炎	696.0
十二、软组织风湿病		赖特综合征	099.3
不宁腿综合征	333.99	与赖特综合征相关的其	
胸廓出口综合征	353.0	他关节病	711.1
腕管综合征	354.0	局限性小肠炎	555.9
纤维组织炎/纤维肌痛	729.0	结节性红斑	659.2
神经根病,非特异性	729.2	皮肤病变有关的关节疾病	713.3
筋膜炎	729.4	有关的关节病变	713.1
夜间小腿痉挛	729.82	莱姆(Lyme)病	088.81

ICD,2002. Published by Ingenix, Inc, West Valley City, Utah, USA

二、病因和发病机制

(一)遗传因素

研究证明,多数风湿病的发病与遗传相关,一些基因可增加个体罹患某种风湿病的易感性。如 HLA - DR4、DR1 与类风湿关节炎(RA)相关。HLA - B27 与强直性脊柱炎相关。最近的研究证明,肽酰基精氨酸脱氨酶(PAD)4 以及 PTPN22 与 RA 相关,同时,还发现 STAT4 及 IRF5 等与多种风湿病的发生可能有关。表 1-2 列举了与主要风湿病相关的基因。

最近的研究还证明,某些基因的拷贝数差异(CNN)、微



小 RNA(miRNA,如 miR146,155,181),也在风湿病的发病中有重要意义。

表 1-2 风湿病的易感基因

疾病	易感基因	文献
类风湿关节炎	HLA-DR4, DR1, DR10, DR14, PAD4, PTPN22	Ollier, Thomson. 1992
系统性红斑狼疮	HLA-DR2/DQB1 * 0201; HLA-DR3DQB1 * 0201 TRAF1-C5, STAT4	Schur, et al. 1995
干燥综合征	HLA-DR3, DR2	Key, et al. 1991
强直性脊柱炎	HLA-B27, B60, DR1	Brewerton, et al. 1973
赖特综合征, 反应性关节炎	HLA-B27	Wordsworth, et al. 1998
牛皮癣关节炎	HLA-B27, B38, B17, B13, DR17, CW6	Silman, et al. 2001
幼年类风湿关节炎	HLA-A2, DR8, DR11, DR13, DRB1 * 0201Dw4, Dw14, HLA-DR4/DR1	Donn, Ollier. 1996
巨细胞关节炎	HLA-DR4	Dababneh, et al. 1998
风湿性多肌痛	HLA-DR4, DR13	Dababneh, et al. 1998
白塞病	HLA-B5, B51	Ohno, et al. 1982
多发肌炎/皮肌炎	HLA-DR3, DR5, DR13, DQB1 * 0201	Shamin, et al. 2000
CREST 综合征, 硬皮病	HLA-DR1, DR5, DR3, DR11, DR2	Tan, Arnett. 2000
结节性红斑	HLA-DR1	Amoli, et al. 2001
莱姆病	HLA-DR7, DR4	Wang, Hilton. 2001 Steere, et al. 2001
韦格纳肉芽肿	HLA-B8	Katz, et al. 1979

(二) 感染因素

许多研究表明,不少风湿病的发生与病毒或细菌等微生物的感染密切相关。这些微生物的蛋白(或多肽)作为抗原介导或参与了风湿病的发病过程。如 EB 病毒(EBV)的 gp110 与 RA 的关系;巨细胞病毒(CMV)与系统性红斑狼疮(SLE)发病的关系;Lipocalin 与干燥综合征的关系。表 1-3 列举了已发表的微生物与风湿病相关性的主要研究结果。

表 1-3 微生物与风湿病的相关性

疾病	微生物
类风湿关节炎	EB 病毒, 细小病毒 B19, 奇异变形杆菌
系统性红斑狼疮	巨细胞病毒, EB 病毒
系统性硬化症	巨细胞病毒

疾病	微生物
干燥综合征	EB 病毒, 逆转录病毒
风湿热	甲组溶血性链球菌
反应性关节炎	沙门菌属、福氏志贺菌、耶尔森菌
强直性脊柱炎	革兰阴性肠杆菌
赖特综合征	痢疾杆菌或其他肠杆菌 支原体, 衣原体
结节性多动脉炎	乙肝病毒
莱姆病	包氏疏螺旋体

(三) 免疫异常

多数风湿病的发生与自身免疫异常有关。一般认为, 携带风湿病易感基因的个体在感染因子的作用下出现异常的免疫反应, 并由此导致局部或全身的异常免疫炎症反应(如血管炎、滑膜炎)而发病。这些异常的免疫反应包括不同 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的活化以及这些细胞产生的炎性细胞因子(如 $\text{TNF} - \alpha$, $\text{IL} - 1$)和自身抗体(如抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 CCP 抗体、类风湿因子等)。

这些异常活化的细胞及炎性因子和自身抗体等的产生是多数风湿病发病机制中的关键环节。例如, 在 RA 的致病过程中抗原(如 II 型胶原)与抗原呈递细胞(APC)内的 HLA - DR4/DR1, (均属于 HLA - DRB1)结合, 并在 APC 表面表达, 进而被特异性 T 细胞表面的受体(TCR)识别, 导致 T 细胞的活化及其下游的异常免疫反应。该过程中有多种辅助分子(如 CD4、CTLA4、黏附因子及趋化因子等)的参与。

此外, 近几年的研究还表明, 一些新发现的免疫细胞及分子也在 RA 及 SLE 等风湿病的发病中发挥了作用, 如 Treg 细胞、Th17 细胞、肥大细胞、 $\text{IL} - 21$ 、 $\text{IL} - 23$ 及 $\text{IL} - 17$ 等。

(四) 内分泌因素

雌、孕激素的水平及失调也与风湿病的发生有密切关系。如: 女性患者的 RA、SLE、SCL 及 SS 等的患病率明显高于男性, 而 AS 及痛风性关节炎等则以男性患者为主(表 1-4)。





表 1-4 不同风湿病与性别的关系

病种	男性:女性
系统性红斑狼疮	1:9
硬皮病	1:5
混合性结缔组织病	1:9
雷诺综合征	1:10
强直性脊柱炎	5:1
类风湿关节炎	1:3
干燥综合征	1:9

(五) 其他

环境因素、物理和化学因素以及药物可诱发某些风湿病。如紫外线、某些化妆品可诱发 SLE, 硅类可诱发硬皮病, 丙硫氧嘧啶可导致药物性血管炎等。

三、临床特点

大多数风湿病起病缓慢, 病程较长。在临床上, 既可见到某种风湿病特异的临床特点(如面部蝶形红斑、Gottron 疹), 又可出现非特异性的风湿病表现(如发热、关节痛)。同时, 同一种表现也可出现在不同的风湿病患者。部分患者的血清中可检测到特异性或相对特异的自身抗体(ANA、RF 及 CCP 抗体等)。在诊断上, 主要根据患者的病史、临床特点及检验异常等综合分析。

(一) 多系统受累

多系统受累是多数风湿病的特点之一, 如 SLE 患者可出现皮疹、关节炎、心包炎、胸腔积液、肾和神经系统受损以及全血细胞减少和自身抗体阳性等。即便类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病关节炎也可出现共有的关节外表现。而在系统性血管炎(如韦格纳肉芽肿), 更是多系统受累的典型风湿病, 可出现眼、耳、喉、肺及肾等器官的损害。因此, 在风湿病的诊断中应注意全身系统受累的病史和临床表现。

(二) 特征性临床表现

典型的风湿病的特征性临床表现, 有助于诊断。如 SLE 的面部蝶形红斑、狼疮发; RA 的对称性、持续性近端指间关

节肿痛; 皮炎的 Gottron 和 Helitropic 皮疹及技工手以及痛风患者的突发性第一跖趾关节红肿疼痛等。一般说来, 这些典型的临床特征一旦出现基本可确定。但是, 不少病例在病程中并不一定出现上述特征性临床表现, 在诊断中需要仔细的询问病史及查体, 或参考辅助检查的结果等。

(三) 非特异性临床表现

除前述的特征性临床表现外, 大多数风湿病患者可有非特异性症状和体征, 需要仔细鉴别和分析, 以免误诊。如发热可见于 SLE、RA、皮炎、成人 Still 病等多种风湿病; 而关节炎、肌无力及浆膜炎等亦并非某种风湿病所特有。必须结合患者有无其他伴随表现、起病急缓、对治疗的反应, 甚至年龄和性别, 必要时参考实验检查的结果才能做出正确的诊断。

(四) 实验室免疫指标异常

一般说来, 实验室免疫指标可分为两大类。一类为疾病特异或相对特异性指标, 如抗核抗体、dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体及抗 CCP 抗体等(表 1-5), 这些指标对风湿病的诊断有重要的参考价值。另一类为疾病非特异性指标, 如 IgG、IgM、IgA、 γ -球蛋白、循环免疫复合物、补体、CRP 及血沉等。这些项目虽无疾病特异性, 但对病情活动程度的判断有一定参考意义。

此外, HLA-B27 和 HLA-DR4/DR1, 测定分别对 AS 和 RA 有一定提示意义, 但由于这些指标并不十分特异及技术难度等原因尚未作为诊断条件。

表 1-5 疾病相关抗体

疾 病	自身抗体
类风湿关节炎	RF, ACF, 抗 MCV, 抗 Sa 抗体, AKA, APF, 抗 RA33, 抗 CCP, 抗 PCNA, AFA
系统性红斑狼疮	ANA, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 SSA/SSB 抗体, AnuA, AHA, 抗膜 DNA 抗体
干燥综合征	ANA, 抗 SSA 和 SSB 抗体, RF, 抗 α -FA, 抗 M ₃ R 抗体
皮炎	抗 Jo-1 抗体



疾 病	自身抗体
多发性肌炎	ANA, 抗 Jo-1 抗体
血管炎	ANCA
硬皮病, CREST 综合征	ANA, RF, 抗着丝点抗体
抗磷脂综合征	APL
自身免疫性肝病, 胆汁淤积性肝硬化	抗线粒体 M ₂ 抗体
药物性狼疮	AHA
混合性结缔组织病	ANA, 抗 RNP 抗体
系统性硬化	抗 Scl-70 抗体

RF, 类风湿因子; ACF, 抗瓜氨酸化纤维蛋白; 抗 MCV, 抗突变型波形蛋白; AKA, 抗角蛋白抗体; APF, 抗核周因子; 抗 CCP, 抗环状瓜氨酸多肽抗体; 抗 PCNA, 抗增殖细胞核抗原; AFA, 抗丝聚蛋白抗体; AnuA, 抗核小体抗体; AHA, 抗组蛋白抗体; 抗 M₃R 抗体, 抗毒蕈碱 3 型抗体; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; 抗 α -FA, 抗 α -胞衬蛋白抗体; 抗 APL, 抗磷脂抗体。

四、诊断

风湿病的诊断主要依靠对患者病史、临床特点、实验异常的综合分析和判断。临床上需依据临床特征(典型或常见的表现),并结合相关的症状体征(可伴随出现)和辅助检查(如自身抗体、尿蛋白、血象异常)做出诊断。同时,还需注意不典型病例、早期病例等情况,以免误诊和漏诊。表 1-6 归纳了风湿病诊断中的要点。

表 1-6 风湿病的诊断要点

要 点	举 例
1. 对病史的了解	起病方式、病程、药物的影响等
2. 特征性表现	典型红斑、Gottron 皮疹、Heberden 结节
3. 非特征性表现	发热、关节炎、雷诺现象、浆膜炎
4. 不典型和早期病例	不完全狼疮/UCTD、未分化型关节炎
5. 少见风湿病	SAPHO、POEMS、Paget 病
6. 实验室检查异常	dsDNA 抗体、Sm 抗体、CCP 抗体、ANCA 等
7. 诊断(分类)标准	正确运用,无 100% 特异的“标准”

五、治疗

近年来,随着对风湿病发病机制及治疗的研究,新的治疗药物及方法不断涌现。同时,规范化及个体化治疗的理念越来越受到重视,国内外对风湿病治疗的目标已逐渐形成共识,即缓解症状、改善病情、恢复功能和提高生活质量。在治疗上应强调患者教育、整体治疗以及规范化用药的重要性。既要使患者的症状尽快改善,又要使病情得到控制,甚至完全缓解。

(一)非甾体类抗炎药

NSAIDs 是风湿病治疗中最常用的一类药物,其主要作用是抑制环氧合酶(COX)及其下游的前列腺素 G_2 的形成,达到抗炎、镇痛的作用。这类药物包括常用的双氯芬酸、布洛芬、萘普生及选择性特异性 COX_2 抑制剂,如萘丁美酮、美洛昔康、塞来昔布等(表 1-7)。

NSAIDs 的使用原则是尽可能低剂量和短疗程,并注意药物不良反应的监测和相应处理,尤其要注意 NSAIDs 对肝肾及心血管系统的影响。

表 1-7 常用的 NSAIDs

分类	英文	半衰期(h)	每日总剂量(mg)	每次剂量(mg)	次/天
布洛芬	Ibuprofen	2	1200~2400	400~600	3~4
萘普生	Naproxen	14	500~1000	250~500	2
洛索洛芬	Loxoprofen	1.2	180	60	3
双氯芬酸	Diclofenac	2	75~150	25~50	3~4
吲哚美辛	indometacin	3~11	75	25	3
舒林酸	sulindac	18	400	200	2
阿西美辛	acemetacin	3	90~180	30~60	3
依托度酸	etodolac	8.3	400~1000	400~1000	1
萘丁美酮	nabumetone	24	1000~2000	1000	1~2
炎痛喜康	piroxicam	30~86	20	20	1
依托考昔	etoricoxib	22	120	120	1
美洛昔康	meloxicam	20	15	7.5~15	1
尼美舒利	nimesulide	2~5	400	100~200	2
塞来昔布	celecoxib	11	200~400	100~200	1~2

