



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学研究生规划教材

风湿内科学

主 编 陈顺乐 邹和建

回顾·现状·展望

21



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



卫生部“十一五”规划教材 全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校医学研究生规划教材

风湿内科学

主 编 陈顺乐 邹和建

作者名单 (按姓氏笔画排序)

- 古洁若 (中山大学医学院附属三院风湿科)
吕良敬 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科)
孙凌云 (南京鼓楼医院风湿科)
李 锋 (复旦大学医学院附属华山医院皮肤科)
杨程德 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科)
邹和建 (复旦大学医学院附属华山医院风湿科)
沈 南 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科)
张 晓 (广东省人民医院风湿科)
张奉春 (北京协和医学院(清华大学医学部)北京协和医院风湿科)
陈顺乐 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科)
周光炎 (上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所)
孟济明 (第二军医大学附属长海医院风湿科)
赵金霞 (北京大学人民医院风湿免疫科)
栗占国 (北京大学人民医院风湿免疫科)
徐沪济 (第二军医大学附属长征医院风湿科)
黄 岚 (复旦大学医学院附属华山医院皮肤科)
黄 烽 (中国人民解放军总医院风湿科)
鲍春德 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

风湿内科学/陈顺乐等主编. —北京:人民卫生出版社,
2009. 1

ISBN 978-7-117-10814-0

I. 风… II. 陈… III. 风湿病-内科学-研究生-教材
IV. R593. 21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 172453 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

风湿内科学

主 编: 陈顺乐 邹和建

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16

字 数: 328 千字

版 次: 2009 年 1 月第 1 版 2009 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10814-0/R·10815

定 价: 45.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

出版说明

随着医学研究生培养规模的不断壮大,国内研究生培养硬件及软件水平的相对落后与培养高素质研究生之间的矛盾日益突出,如何解决这一矛盾成为我们国家医学研究生培养迫切需要解决的问题。

为了适应新时期国内研究生教育和教学的需要,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室自 2004 年开始,针对各高校研究生院(处)、研究生导师、在校和毕业后研究生有计划、分期分批地进行了大量、大规模的调研和专家论证工作。在深入探讨“研究生规划教材在研究生培养过程中应该发挥的作用;研究生教材与五年制教材、八年制教材、专科医师培训教材、专著之间的区别与联系”的基础上,根据我国医学研究生教育的实际需要,率先组织策划了这套全国高等学校医学研究生规划教材。

在内容的组织上,该套教材突破传统应试教育教材系统全面的特点,紧扣研究生培养目标,着眼于学生进一步获取知识、挖掘知识和实践创新能力的培养。全套教材包括公共基础课和临床专业课两个系列:公共基础课系列主要围绕研究生科研过程中,从最初的科研设计到最终论文发表的各个环节可能遇到的实际问题展开。临床专业课系列以临床诊疗的回顾·现状·展望为线索,通过对具有转折点意义的诊疗理论、技术或方法探索过程的回顾,目前诊疗中的困惑、局限与不足以及诊疗实践中应注意问题等现状的分析,以及所在学科领域研究热点及发展趋势的展望来探讨新的解决问题的切入点,启发和培养临床创新思维。

该套教材的临床专业课系列主要适用于临床型的硕士生、博士生及相应的临床工作者;公共基础课系列适用于医药卫生各专业的硕士生、博士生及相应的医药卫生工作者。

教材目录

一、公共基础课系列

医学科研课题的设计、申报与实施	主编 李卓娅 龚非力	中英文医学科研论文的撰写与投稿	主编 张学军
医学信息搜集的途径与方法	主编 聂绍平	医学免疫学实验技术	主编 柳忠辉
医学实验技术的原理与选择	主编 李幼平	组织化学与免疫组织化学	主编 李 和 周 莉
医学实验动物学	主编 秦 川	断层解剖学	主编 刘树伟
人类疾病动物模型	主编 施新猷 顾为望	医学免疫学	主编 曹雪涛
统计分析在医学课题中的应用	主编 蒋知俭	实验室生物安全	主编 叶冬青

二、临床专业课系列

呼吸内科学	主编 钟南山 王 辰	泌尿外科学	主编 杨 勇 李 虹
心血管内科学	主编 胡大一 马长生	妇产科学	主编 曹泽毅
消化内科学	主编 胡品津 刘新光	儿科学	主编 桂永浩 申昆玲
肾内科学	主编 谌贻璞	神经内科学	主编 刘 鸣 谢 鹏
血液内科学	主编 周 晋 黄 河	精神病学	主编 江开达
内分泌内科学	主编 陆召麟 宁 光	眼科学	主编 崔 浩 王宁利
风湿内科学	主编 陈顺乐 邹和建	耳鼻咽喉头颈外科学	主编 孔维佳
普通外科学	主编 赵玉沛 姜洪池	传染病学	主编 李兰娟
骨科学	主编 田 伟 陈安民	急诊医学	主编 黄子通
胸心外科学	主编 胡盛寿	老年医学	主编 张 建 范 利
神经外科学	主编 王忠诚		
血管淋巴管外科学	主编 汪忠镐		

前言

风湿病学是一门古老而又年轻的学科。早在希波克拉底时代，就有了风湿病的记载。而现代风湿病学作为一个独立的临床学科是近一个世纪的事情。

随着免疫学和分子生物学的快速发展，风湿病学已经成为临床和科研紧密结合，学术更新日新月异的活跃的临床学科。对自身免疫性疾病的治疗，目前已进入靶向治疗的世纪，对我们所治疗的疾病进行主要致病分子或细胞的阻断是恰当的。最典型的例子是应用TNF- α 抑制剂治疗类风湿关节炎，最近TNF- α 更用于治疗银屑病关节炎及强直性脊柱炎，这是我们为病人所提供的治疗的一大跃进。在研究生阶段能够把握学科发展的前沿并掌握基本的研究方法是培养风湿病学人才的重要环节。

本书汇集了国内风湿病学界卓有成绩的专家，从较高的视野，对风湿病学的研究成果及进展进行了深入浅出的分析与归纳，相信会对学习风湿病学的研究生同学有所裨益。

本书不同于其他参考书籍及临床教材的体例，不求在书中阐述风湿病学的全貌，而希望通过对研究成果抽丝剥茧式的分析，让研究生同学了解进行风湿病学研究的方法，并能发现目前研究的热点及可能的研究方向。

本书从一个全新的角度诠释了风湿病学。在这里，感谢人民卫生出版社向我们提供了这么一个机会，让各位参与编撰的专家能够用新颖的角度来审视自己非常熟悉的专业，进而发现、归纳研究中的亮点。

我们也特别感谢复旦大学附属华山医院的邹和建教授在本书编撰过程中的精诚合作和认真负责的工作，为本书的成功编写作出了重要贡献。同时感谢上海交通大学医学院附属仁济医院的吕良敬、叶霜、陈盛、李挺等资深医师及朱瑾工程师在协助编辑整理过程中所付出的辛勤劳动，他们的工作是本书能够顺利完成的巨大保证。

由于本书形式新颖，虽然汇集了全国的著名专家进行编撰，仍难免存在疏漏，祈读者批评指正。

陈顺乐

2008年11月

目 录

第一篇 风湿病——从基础到临床

第一章 风湿病分子遗传学的进展和应用展望	1
第一节 风湿性疾病的遗传学特点	1
第二节 风湿性疾病的遗传学研究策略	2
第三节 以红斑狼疮为代表的风湿性疾病的遗传学研究进展	5
第四节 遗传学研究在风湿性疾病中的应用展望	7

第二章 免疫失调与风湿病	9
第一节 固有免疫成分异常与风湿病	9
第二节 T、B 淋巴细胞异常与风湿病	22
第三节 免疫调节失常与风湿病	27

第二篇 系统性结缔组织病

第三章 系统性红斑狼疮	35
第一节 临床流行病学在研究系统性红斑狼疮的应用及意义	35
第二节 SLE 的病因和发病机制	40
第三节 从急性、致死性疾病到可治疗可控制的炎症性自身免疫病——狼疮治疗 现状与未来	43
第四节 狼疮治疗新思路——靶向治疗	46

第四章 多发性肌炎和皮肌炎	52
第一节 如何正确认识多发性肌炎/皮肌炎	52
第二节 对多发性肌炎/皮肌炎治疗的探索和展望	60

第五章 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎	65
----------------------------	----

第六章 系统性硬化症	73
------------------	----

第七章 干燥综合征	83
第一节 从诊断分类标准的变迁看干燥综合征	83

第二节 干燥综合征治疗展望	89
第八章 抗磷脂综合征的认识历程	95
第一节 疾病的发现和认识历程	95
第二节 从诊断标准的变迁看对疾病的认识历程	95
第三节 抗磷脂抗体研究的过去和未来	98
第九章 成人斯蒂尔病	104
第一节 成人斯蒂尔病病名的更迭	104
第二节 成人斯蒂尔病的诊断	105
第三节 成人斯蒂尔病病因及发病机制的探索	106
第四节 从成人斯蒂尔病发病机制探求合理的治疗方法	108
第五节 今后研究的方向	109
第三篇 骨与关节疾病	
第十章 类风湿关节炎	111
第一节 从混沌理论看类风湿关节炎的发病机制	111
第二节 类风湿关节炎治疗的演变及规范化理念	117
第三节 生物制剂治疗 RA——从理念到实践的跨越	123
第十一章 强直性脊柱炎	131
第一节 强直性脊柱炎：从发病机制到临床	131
第二节 强直性脊柱炎病情活动评价标准的变迁	137
第三节 TNF- α 治疗强直性脊柱炎的研究进展	141
第十二章 原发性骨关节炎的异质性及干预策略	148
第一节 遗传相关性骨关节炎及干预策略	149
第二节 退行性骨关节炎及干预策略	152
第三节 侵蚀性炎性骨关节炎及干预策略	156
第十三章 痛风	162
第一节 痛风的概念与认识上的变迁	162
第二节 痛风临床分期的主要特征与注意要点	168
第三节 痛风治疗的新药物	171

第四篇 临床易误诊、漏诊风湿病症——风湿性多肌痛和纤维肌痛症

第十四章 风湿性多肌痛——一种老年人的疾病	175
第一节 风湿性多肌痛研究回顾与启示	175
第二节 风湿性多肌痛的主要临床特点	176
第三节 辅助检查在风湿性多肌痛中的意义	177
第四节 风湿性多肌痛的诊断要点及与其他疾病的鉴别	178
第五节 风湿性多肌痛的治疗现状及预后	179

第十五章 纤维肌痛症	181
第一节 纤维肌痛症研究回顾与启示	181
第二节 纤维肌痛症的主要临床特点	183
第三节 纤维肌痛症可能的辅助检查	185
第四节 纤维肌痛症的诊断要点及与其他疾病的鉴别	186
第五节 纤维肌痛症的治疗现状及预后	187

第五篇 自身抗体

第十六章 风湿病自身抗体的解读	191
第一节 概述	191
第二节 常见的自身抗体及其临床意义	195

第六篇 风湿病治疗进展

第十七章 造血干细胞移植治疗风湿病的进展	211
第十八章 生物靶向治疗在风湿病中的应用及其前景	226
第一节 风湿病生物靶向治疗是一把“双刃剑”	226
第二节 靶向自身免疫反应过程是目前的研究热点	227
第三节 阻断炎症过程信号转导对治疗风湿病的意义	234
第四节 直接靶向炎症的效应分子的可行性	240
第五节 总结与展望	242

第一篇

风湿病——从基础到临床

第一章 风湿病分子遗传学的 进展和应用展望

第一节 风湿性疾病的遗传学特点

风湿性疾病是一类复杂的、临床表型多样的疾病,遗传因素在疾病的发生发展中起着重要的作用。遗传学研究已被广泛应用于风湿性疾病研究。研究技术的空前发展和精细研究方法的建立为揭示遗传变异在疾病起源中的作用提供了有力的支持。随着人类基因组研究的进展,人们越来越有兴趣探索基因与疾病的关系。在简单的孟德尔遗传模式中,遗传的致病基因与患病个体的疾病表型关系一目了然。风湿性疾病属复杂的遗传性疾患,呈多基因遗传,目前还不知道特定的基因与风湿性疾病多样的临床表型的对应关系,这增加了对其进行遗传研究的难度。与其他复杂疾病如糖尿病、肥胖等相同,风湿性疾病具有以下特征:

一、低外显或不完全外显

低外显率就是说携带有某种疾病易感表型者不全部发病甚至发病率很低。多基因病的遗传复杂性与单个致病基因的低外显率有关,没有任何一个特定的基因为发病所必需或是可单独导致疾病,即使在多个位点均存在易感的等位基因型也并非一定出现疾病,每个特定的等位基因只使疾病发生的概率略有增加。

二、遗传异质性

遗传的复杂性还与遗传异质性有关,同一疾病或表型是不同基因和(或)等位基因型联合作用的结果,不同患者相同的临床表现由一组致病基因的不同组合所决定。系统性红斑狼疮(SLE)表现型非常具有异质性。通常认为,如果多个家系呈现家族性 SLE 亚表现型,则此家庭在某些位点上更可能具有遗传均质性,这些位点与特异亚表现型和 SLE 的表达都有关系。最近,Tsao 等对 159 个 SLE 受累同胞的研究,提供了 SLE 表现型存在家族性的证

据,包括血小板减少、盘状红斑、神经系统疾病(癫痫和精神异常)、溶血性贫血与溶血性贫血伴发的神经系统疾病。利用家族亚表现型将家庭分层,可减少异质性,有利于促进遗传危险因素的鉴定。

三、多基因遗传

不管生理条件下还是在遗传性疾病中,复杂的性状都是由多种基因所控制。其中有些基因对性状的影响大,有些影响则较小。易感等位基因可各自独立地发挥作用,还可存在上位性相互作用,最终表现为一定的临床表型,使风湿性疾病遗传性状更加复杂。单基因疾病中的机会性突变常导致相应基因的功能变化或敲除,从而易于进行遗传分析;而风湿性疾病致病等位基因在一般人群中出现频率也很高,使对它的筛选分析较为困难。

风湿性疾病中,大多数情况下带有致病基因的个体并不表现出疾病状态或者会表现为不同的临床表型。SLE 患者中同卵双生子患病一致率在 24% 左右,这意味着在 4 对同卵双生子中只有 1 对会同患疾病;RA 中同卵双生子患病一致率有人报道为 30%,亦有人认为在 12%~15% 之间。可以看到,尽管遗传背景一致,但是大多数情况下同卵双生子中仅只有一人患病,说明其他因素也参与疾病发生。这些因素可归结为疾病相关的环境差异及个体发育过程的差异,它们的差异性越大,疾病的遗传因素越不容易显现。

在对风湿性疾病进行遗传学研究时,应尽可能采用生活在相同地理区域并有相同生活模式的患者资料,选择更为同质性者(如大家系)进行研究,这样方能降低发现遗传风险因子的难度。

第二节

风湿性疾病的遗传学研究策略

一、连锁分析

(一) 经典的连锁分析

染色体在第一次减数分裂时会发生重组,平均 23 对染色体每次减数分裂约发生 66 次重组,其中女性重组次数多于男性。遗传学中将平均发生一次重组时的染色体间距定为 1 摩尔根(M),其百分之一为 1cM,相当于 100 万碱基对。当一特定的遗传标记与某基因非常靠近时,重组的概率极小,接近于 0;当两者距离很远时,重组概率接近于 0.5。通常以 θ 来表示重组的比例,当 10% 的减数分裂产物发生了重组时, $\theta=0.1$; $\theta=0$ 时则无重组发生。

连锁分析的主要目的是明确一个特定的遗传标记与某种疾病或表型是否倾向于共同遗传。重组的概率随遗传标记与疾病基因两个位点距离的远近而变化是进行连锁分析的基础,其频率取决于两者的相对位置。如果遗传标记与疾病基因间距离很远,不存在连锁,此时 $\theta=0.5$,则在有 4 个子代的家系中 4 个子女均出现两者同时存在的概率为 $(1/2)^4=1/16$,在有 10 个子代的家系中 10 个子女均出现两者同时存在的概率为 $(1/2)^{10}=1/1024$;对于后者来说,最好的解释是遗传标记与疾病基因非常接近, θ 近似于 0。一般将 $\theta=0$ 时两者同时出现的可能性与 $\theta=0.5$ 时的可能性之比值称为拟然比,以 $Z(\theta)$ 表示。 $Z(\theta)=\theta$ 为 0 时可能

性/ θ 为 0.5 时可能性,其对数值即是 LOD(优势对数分数,log odd score)分值。连锁分析中 LOD 值大于等于 3 才被认为具统计显著性。进行连锁分析时,遗传标记与疾病基因 θ 值通常在 0~0.5 之间,如在有 10 个子代的家系中 10 个子女中只有 1 个子代两者不同时出现,则应以 θ 为 0.1 时的可能性计算出最大的 LOD 值。实践中,对于 θ 值不同的大量家系资料应计算出最适合的 θ 值而得到最大 LOD 值。

经典的连锁分析方法属于参数性以模型为基础的方法,主要适用于高外显性孟德尔遗传性疾病,人们曾以该方法研究分析家族性周期性发热综合征在 12 号染色体 TNF 受体 1 基因上存在突变,但对于复杂不完全外显的 SLE、类风湿关节炎(RA)等风湿性疾病来说该方法并不适宜。

(二) 等位基因共享方法

经典的连锁分析方法在疾病具高度外显性且遗传模式已知时检测效率较高,而风湿性疾病普遍的遗传学特点为低外显性且遗传模式不清,此时需采用另一类泛称为等位基因共享的连锁分析方法。这一类方法中最常用的是受累同胞对(ASP)分析,属于非参数性无模型方法。当一个家系中有 2 个以上一级亲属均患有同一疾病时,他们共有特定遗传标记的概率将大于偶然性的概率,这是 ASP 方法的建立基础。疾病与特定遗传标记间无连锁存在时,对于其中一个患者的 2 个等位基因,同胞与其共享 0 个、1 个、2 个的概率分别为 25%、50%、25%。当存在连锁时,这种概率会出现变化,且遗传标记与疾病位点距离越近这一变化越大。通过对大量的患病同胞对进行检测,经 χ^2 检验可明确相应遗传标记是否存在等位基因共享概率增高。

ASP 分析的优点是:①只应用了患病个体的资料(避免将尚未发病的个体误认为正常,对发病较晚的疾病如 RA 的研究较为有利);②不需了解疾病的遗传模式;③在遗传标记与疾病基因距离较远时(500 万~1000 万碱基对)仍有效力;④只需患病同胞的资料而不需父母的资料(父母不在者也可用于研究)。故而目前已广泛应用于 SLE、RA 等风湿病的研究中。但该方法亦存在对致病风险不高的基因检测效率低的缺点,为达到显著性要求,对这些基因的检测需要大量的家系。对于致病风险 $\lambda \geq 4.0$ 的基因来说,只需要数百同胞对; $\lambda \leq 2.5$ 时则需要上千甚至上万同胞对,而这在目前的风湿病研究中尚难达到。此外,ASP 连锁分析最多可将感兴趣区域缩窄至 500 万~1000 万碱基对,应用该方法发现的连锁只是一系列研究中的第一步,首先需进行独立验证,确有连锁时再进一步以其他方法,如统计效力更高的相关分析方法,来证实易感基因的存在。

二、相关分析

(一) 病例对照研究

要明确一个等位基因是否存在致病风险,理想的方法是进行前瞻性的队列设计,其中一组为携带该等位基因的个体,另一组为不携带该等位基因但其他因素与相匹配的对照组,然后经过一定时间后观察第一组是否发病率更高。但多数情况下这一方案难以采用,只能通过回顾性病例对照方法来进行研究。当疾病在人群中发病率很低时,可用比值比(OR)作为相对危险度(RR)的近似值。比值比为 1 时说明遗传因素与疾病无关,小于 1 说明所研究的遗传因素与疾病呈负相关。

该方法多以散发病例作为研究对象,用于对单个基因、遗传标记的研究,其优势在于较连锁分析更易检出较弱的效应,在 $P=0.05$ 水平检测相对危险度为 2 的疾病等位基因只需 100 多个患者。当通过病例对照研究观察到正相关性时,要注意有三种可能的解释:①对照组与疾病组匹配不当导致假阳性结果;②所研究的等位基因直接参与疾病发病;③所检等位基因与疾病基因存在连锁不平衡。第一种情况常见于两个研究组族群不完全匹配时,这时的阳性结果多与群体的差异有关,因此应选择种群相同的个体作为正常对照。在复杂的疾病中,为克服其他因素的影响,可采用正常同胞作为对照。当然多数情况下出现的是第二、第三种可能。

(二) 传递不平衡检验

为控制病例对照研究中混杂的族群效应对结果的影响,相关研究中可应用以家系为基础的对照。因为患者的两个等位基因分别遗传自其父母,而父母各有一等位基因未被传给子代,由未被遗传的两个单体型构成的基因型可作为对照。这样父母与子代遗传背景一致,族群效应得以去除。目前这类方法中最常用的是传递不平衡检验(TDT)。

TDT 是以连锁为基础的相关检验,其原理为:如果一等位基因与疾病无关,那么它由亲代传递给子代的概率应与不传递的概率相等;但当它与疾病相关时,由亲代传递给子代的概率则大于不传递的概率。通过对一定数量的患者及其杂合子父母进行等位基因型检测,TDT 能明确所检测的等位基因是否与疾病相关。实际上 TDT 检测的是与疾病易感基因非常接近、存在连锁不平衡的遗传标记,对于基因内或其附近(一般认为在 100 万碱基对内)存在高度多态性标记的特定候选基因来说,该方法是极佳的选择。尤其对于相对危险度在 1.5~4 的易感位点,该方法较非参数连锁分析如 ASP 分析检测效率要高得多;例如在研究 1 型糖尿病胰岛素基因时,ASP 分析未显示该基因与疾病连锁而 TDT 发现关联性的存在。TDT 的出现也为更精细地确定疾病易感位点提供了重要的研究方法,选用一系列相近的标记可以定位一个含有易感基因的临界范围。

TDT 的最大优点是最大限度利用了患者父母资料,既用于检验又构成对照,消除了群体的影响;另一个优点是只要家系中有一个患者即可,而 ASP 须至少两名患者。其缺点是随遗传标记与疾病基因距离的增大,相关性迅速降低至 0,因而不适用于全基因扫描研究。此外,因为该方法检测亲代与患病子代间不同等位基因的不平衡传递,在父母基因型资料不全时不能用于分析;而当所研究疾病多在成年甚至老年期起病时,获得患者父母资料很困难,这限制了其应用范围。

统计学家经过改良后提出同胞传递不平衡检验(S-TDT),不需父母的资料,而以患者与其正常同胞作比较,检测患者遗传标记等位基因频率是否与其正常同胞存在差异。若疾病与该标记不连锁,两者频率应该相同,反之则有差异。这样 TDT 的应用范围从而得以扩大,但研究显示采用父母资料时效率要略高于采用同胞作对照时。

三、动物模型

动物模型也是风湿性疾病遗传学研究中寻找致病基因的一个有效途径。研究动物模型时能对疾病进程进行监控,控制遗传因素的复杂程度并减少环境因素的影响,有利于发现疾病相关的遗传因素。一个典型的例子是,在狼疮的研究中,因与狼疮鼠模型中的阳性位点存

在同源区,人1号染色体相应区域得到了密切关注。但是,动物与人类间存有遗传差异,并且在人类中存在的病理途径不一定也存在于动物中,从而使动物研究具有局限性。

自发性的经典狼疮动物模型共有多种:NZB×NZW/F1、NZM2410、BXSb、MRL/Lpr,它们均有典型的SLE免疫病理特征。多个研究小组对不同品系的狼疮鼠模型的全基因组扫描结果均发现三个不同品系的狼疮鼠1号染色体有一共同易感位点(sle1、Sbw1、Lbw7、Nba2的重叠区),进一步研究证实sle1位点包含sle-1a、sle-1b和sle-1c三个独立位点且是鼠狼疮发病的关键性位点,因为:①它决定发病起始环节,该位点的异常可导致小鼠对核小体的“失耐受”,进而产生致病性抗染色质抗体;②它可以与其他狼疮易感位点相互作用,增强和扩大自身免疫反应;③这一区段富集许多已知的免疫调节基因。对照人与鼠染色体遗传图谱,可以发现,源于NZM2410鼠的sle1,源于NZW鼠的sle-1b以及源于NZB鼠的Nba2和Lbw7易感位点区域与人类1号染色体1q22-23区域具有同源性。新西兰白鼠衍生的Sle1c基因组区间含有编码补体受体1和2的Cr2基因。NZM2410/NZW Cr2内的一个单核苷酸多态性,导致产生一个新的糖基化部位。这种位于C3d结合区域的多态性减少了配体结合和受体介导的细胞信号传导。与NZM2410/NZW Cr2等位基因相关的功能检测结果提示该基因是狼疮易感基因。最近,Wu等发现CR1和CR2内的异常可能通过Cr2内的一个特定的突变来修饰C57BL/6小鼠的其他SLE易感基因,从而导致自身抗体的产生。这些有趣的研究结果提示Cr2与狼疮鼠易感有关,这也推动人们对其在人SLE中的潜在作用作进一步的研究。

四、新研究技术

芯片技术是20世纪90年代兴起的一项分子生物学技术。基因芯片又称DNA芯片,指以许多特定的寡核苷酸片段或基因片段作为探针,有规律地排列固定于支持物上,与待测的样本基因以碱基配对原则进行杂交,通过激光共聚焦荧光检测系统扫描杂交芯片,再以计算机分析各点的荧光强度,获得所需信息。目前该技术也用于大规模SNP的筛选鉴定。高密度全基因组SNP(single nucleotide polymorphism,单核苷酸多态)芯片的推出,不仅使SNP的基因分型更加快捷、经济、高通量,而且使从基因组整体水平同时考察遗传学的差异或变化成为可能,被广泛应用于各个研究领域。比较基因组杂交(comparative genomic hybridization,CGH)芯片通过检测、比较样品与对照样品的基因组DNA的拷贝数量,可以直观地得到基因组DNA发生变异的位点信息及拷贝数量变化信息。目前也在一些疾病的分子遗传学研究中发挥了重要的作用。

第三节

以红斑狼疮为代表的风湿性疾病的遗传学研究进展

已有很强的依据证实遗传易感性是SLE易感的关键因素。在最近的60年里,用关联分析方法对多个基因在狼疮病易感性中的潜在作用进行评估。这些研究已证实一些危险因

子,包括补体成分的遗传缺陷(C1q、C2 和 C4 缺陷),MHC II 类等位基因(DR2 和 DR3),以及编码细胞表面与免疫复合物中 IgG 低亲和力结合的受体的等位基因(FCGR3A 和 FCGR3A)。最近,已有一些研究小组完成了对多患者 SLE 家系数据的连锁分析,这些初始的研究成果是令人鼓舞的。多个染色体区域已被证实与 SLE 存在显著连锁。其中,在不同独立人群中得到验证的区域包括:1q23、1q25-31、1q41-42、2q35-37、4p16-15.2、6p11-21 和 16q12。在这每个区域中很可能存在一个或多个 SLE 易感基因。

已有多个研究结果提示:在基因组 1q23 区域中,FCGR2A 和 FCGR3A 的单核苷酸多态性(SNPs)与 SLE 易感相关。另外,其他定位候选基因[(包括 FCGR2B 和 PBX1(pre-B cell leukemia transcription factor 1))也是 SLE 的危险因子。1q41-42 中,PARP(poly(ADP ribose)polymerase)的多态性已被证实与 SLE 相关。PARP 的活性由 DNA 链的断裂诱导,而后者在 DNA 修复、应急反应、细胞凋亡和维持基因组的稳定中起作用。定位于 2q37 的候选基因 PDCD1(programmed cell death 1)被证实与 SLE 相关。PDCD1 内含子中的疾病相关的 SNP 位于可能的 RUNX1 转录因子的结合位点。在对关节炎、银屑病的研究中也发现:候选基因中位于 RUNX1 转录因子结合位点的起调控作用的 SNP 与这些病相关,这一点与 PDCD1 的情况相似。通过对上百个白种人 SLE 患者及其父母的研究,已将染色体中与 SLE 连锁的较大区域 6p11-21 系统缩减为 0.5~1Mb 长的区段,该区段中含有多个 MHC II 类基因(DR2、DR3 和 DR8 疾病风险相关单体型)。在中国人群中,发现 16q12 区的转录因子 OAZ(OLF-1/EBF associated zinc finger)基因的 SNP 与 SLE 相关。最近科学家们发现了与系统性红斑狼疮相关的基因 TREX1。在 417 名狼疮患者中就有 9 名患者带有 TREX1 基因的突变,而 1712 名非狼疮患者则一个都没有发现。

利用基因表达差异显示技术是寻找疾病候选基因的有效途径。我们应用寡核苷酸基因芯片对 SLE 患者的外周血单个核细胞基因表达谱进行了分析,发现 SLE 患者存在其独特的表达特征:一组基因(OAS1、IFIT3、IFIT1、Ly6e 等)在狼疮中表达异常升高。通过生物信息学分析发现,在这些基因的启动子区域均包含有 I 型 IFN 信号传递通路转录因子结合位点。体外刺激实验也证实,这一组异常表达的基因是受 I 型干扰素(IFN- α)调节。国外三个小组在白种人群应用基因芯片分析也发现与我们相类似的结果。越来越多的证据表明 I 型 IFN 调节通路在 SLE 发病中有着重要的作用。我们认为,SLE 这样复杂的多基因疾病可能是由于同一代谢途径或信号传导途径上不同基因发生突变的结果,由多个微效基因的累加作用和某些环境因子(比如感染和激素等)作用所致。有研究小组通过分析干扰素通路中的关键基因的结构变异,发现 Irf5、TyK2 等基因某个位点的单核苷酸多态性(SNP)与 SLE 危险性有关联。

人类基因组遗传变异有许多形式,最近研究发现人类基因组中有许多 DNA 片段的拷贝数变异(copy number variants,CNV),这些片段大小在 Kb 到 Mb 范围内。拷贝数变异可以通过改变基因的结构和改变基因的含量来影响基因的活性,从而参与疾病的发生发展。CNV 很少与 SNP 共同作用影响一个基因。基因拷贝数变异被认为是常见人类疾病的遗传学易感因素。最近有研究者发现 FCGR3B 拷贝数的变异可影响系统性红斑狼疮的易感性。

我们将近年研究提示与狼疮发病相关的基因总结于表 11。这些研究为我们提供了一个研究 SLE 复杂遗传机制重要的线索,并且为进一步的研究确定了一些新的候选易感基因。可以预期,在不久的将来,随着全基因组扫描的应用和功能基因组学研究的开展,参与

疾病发生的一些功能性的遗传变异将会被确定,这会为我们最终描绘出 SLE 易感的遗传通路铺平道路。

表 1-1 SLE 相关基因

名 称	基因简称	染色体位置
补体 C1q	<i>C1q</i>	1p36
肿瘤坏死因子受体 2	<i>TNFR2</i>	1p36
细胞受体	<i>TCRZ</i>	1q23
IgG Fc 受体Ⅲa/b	<i>FCGR3A/B</i>	1q23
IgG Fc 受体Ⅱa(CD32)	<i>FCGR2a</i>	1q24
白介素-10	<i>IL-10</i>	1q32
补体受体 1	<i>CR1</i>	1q32
聚(ADP-核糖体)聚合酶	<i>PARP</i>	1q42
免疫球蛋白 位点	<i>IGK</i>	2p12
MHC Ⅱ类基因	<i>DRB,DQA</i>	6p21
MHC Ⅲ类基因	<i>C2,C4,TNF</i>	6p21
白介素-6	<i>IL-6</i>	7p21-p15
T 细胞受体 位点	<i>TCRG</i>	7p15-14
T 细胞受体 位点	<i>TCRB</i>	7q35
甘露糖结合凝集素	<i>MBL</i>	10q11
T 细胞受体 位点	<i>TCRA</i>	14q11.2
T 细胞受体 位点	<i>TCRD</i>	14q11.2
Ig 重链位点(V,D,J,C)	<i>IGH</i>	14q32-33
白介素-4 受体	<i>IL-4R</i>	16p11-12
干扰素 受体 1/2	<i>IFNAR1/2</i>	21q22.11
干扰素调节因子 5	<i>IRF5</i>	7q32
酪氨酸激酶 2	<i>Tyk2</i>	19p13.2
TREX1	<i>TREX1</i>	3p21.31
Ig 位点	<i>IGL</i>	22q11

第四节 遗传学研究在风湿性疾病中的应用展望

近年来,随着国际人类基因组计划、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)计划和单体型图谱(haplotype map, HapMap)计划等的相继实施,机体本身的遗传因素对疾病发生和发展的重要作用越来越受到人们的重视,并已成为后基因组时代基因组学研究的热点领域之一。而要从根本上解决 SLE 为代表的自身免疫病的防治,病因研究是关

键,而只有明确疾病产生、发展的分子基础,进一步分离鉴定与疾病表达相关联的致病基因,不仅会有助于对疾病高危人群的早期检测,而且还为疾病的预防、药物的分子设计、特异性基因治疗奠定基础。

(沈 南)

参 考 文 献

1. 沈南,冯学兵,陈顺乐. 风湿病的遗传学研究. //蒋明,David Yu,林孝义,等. 风湿病学. 北京:华夏出版社,2004.
2. Betty P. Tsao,吴慧. 人类狼疮的遗传学特性. //蒋明,David Yu,林孝义,等. 风湿病学. 北京:华夏出版社,2004.
3. Shen N, Tsao BP. Current advances in the human lupus genetics. *Curr Rheumatol Rep*, 2004, 6(5): 391-398.
4. Rigby RJ, Fernando MM, Vyse TJ. Mice, humans and haplotypes—the hunt for disease genes in SLE. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(9):1062-1067.
5. Burmester GR, Häupl T. Strategies using functional genomics in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(7-8):541-549.
6. Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. *Genes Immun*, 2002, 3 Suppl 1:S71-85.
7. Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun*, 2007, 8(6):445-455.
8. Croker JA, Kimberly RP. SLE: challenges and candidates in human disease. *Trends Immunol*, 2005, 26(11):580-586.
9. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 2007, 39(9):1065-1067.
10. Fanciulli M, Norsworthy PJ, Petretto E, et al. FCGR3B copy number variation is associated with susceptibility to systemic, but not organ-specific, autoimmunity. *Nat Genet*, 2007, 39(6):721-723.