

系统性红斑狼疮 诊疗手册

XITONGXING HONGBANLANGCHUANG
ZHENLIAO SHOUCHE

主 编 / 邹耀红 主 审 / 孙凌云



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

系统性红斑狼疮 诊疗手册

中华医学会风湿病学分会《系统性红斑狼疮诊疗指南》专家工作组

中国医学科学院风湿病学研究所 主编

主 编：陈增建 副 主 编：陈增建



人民卫生出版社
RENMING JIAOYU CHUBANSHE

系统性红斑狼疮诊疗手册

XITONGXING HONGBANLANGCHUANG ZHENLIAO SHOUCE

主 审 孙凌云
主 编 邹耀红
副 主 编 袁风红 高恺言
学术秘书 刘 婷 胡赞霞
编 者 (以姓氏笔画为序)
王叶红 冯德宏 吕 蓓
朱华淳 乔 谦 刘 婷
许 岚 许红阳 邹耀红
赵小芹 胡赞霞 俞可佳
胥 魏 袁风红 高恺言
郭继中 蒋艳敏 蔡 兵



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

系统性红斑狼疮诊疗手册/邹耀红主编. —北京:人民军医出版社,2011.9

ISBN 978-7-5091-5030-6

I. ①系… II. ①邹… III. ①红斑狼疮—诊疗—手册
IV. ①R593.24-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 164763 号

策划编辑:高爱英 文字编辑:赵 民 责任审读:余满松
出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927242

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:12.5 字数:353 千字

版、印次:2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—3000

定价:39.80 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

内容提要

本书在详细介绍了系统性红斑狼疮的临床表现、实验诊断工具、诊断与鉴别诊断、治疗的基础上,对系统性红斑狼疮特殊损害、合并症的诊治以及狼疮性肾炎、神经精神性狼疮、狼疮与妊娠、儿童狼疮等特殊情况进行了特别介绍。与其他同类书不同,本书对抗磷脂综合征、狼疮与疫苗、狼疮患者的生活指导以及相关循证医学进行了详细介绍,旨在帮助临床医师解决更多的实际问题。本书资料详实,观点新颖,图表清晰,简洁明了,实用性强,可作为临床狼疮诊治医师、护士和研究生的案头书。

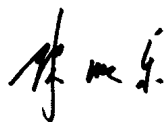
序

FOREWORD

很高兴看到《系统性红斑狼疮诊疗手册》一书即将出版发行。无锡市人民医院风湿免疫学科是无锡市首家诊治风湿免疫性疾病的专科,该科在风湿病专家邹耀红主任的带领下,在诊治各种风湿免疫病的过程中积累了丰富经验,尤其对系统性红斑狼疮的诊治。本书作者通过阅读大量资料,并联合相关学科的专家,历时两年艰苦努力才完成本书的编写。

我在高兴的同时,也非常愿意把此书推荐给临床医师、护士作为临床参考,本书也可作为系统性红斑狼疮患者的参考读物。

上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病学科



2011年7月10日

前言

PREFACE

狼疮是一组涉及范围很广的疾病,一端是盘状狼疮(DLE),另一端是系统性红斑狼疮(SLE),而亚急性皮肤红斑狼疮(SCLE)、狼疮脂膜炎则为疾病的中间类型。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性系统性自身免疫性炎症疾病,多见于女性(90%)。确切的病因尚不明确,有强烈证据提示为多因素起病,与遗传和环境因素有关。免疫调节异常是其发病的主要机制,新近研究主要涉及遗传学、体内细胞凋亡异常、 α -干扰素调控异常、性激素、药物等。SLE 临床表现多样,并可累及几乎所有的器官、系统,皮肤和关节表现最为常见。临床应用抗疟药作为一线药物治疗取得了良好的疗效。而肾、循环和神经系统受累的表现一般需要更为积极的治疗,糖皮质激素和细胞毒药物是治疗狼疮肾炎的基本手段。随着诊断、治疗的现代化,患者的生存预期已显著改善,然而,仍有大规模国际多中心研究结果显示 SLE 患者的病死率在增高,特别是在肾疾病和感染方面。SLE 仍然是容易漏诊、误诊和难治的疾病之一。

近 30 年来,诊疗方法进展快,新的理论、新的诊断及治疗标准、新的病情评估工具、新指南、新疗法、新药物不断出现。10 年来,我们遵循诊治规范,努力做到早诊断、早治疗,并参加了江苏省医学会风

湿病分会的多项狼疮多中心临床研究,近年又参加了国家十一·五科技支撑计划课题——系统性红斑狼疮诊断与综合治疗的研究。作为中国系统性红斑狼疮研究协作组的成员单位,我们早期诊断、治疗系统性红斑狼疮的水平在不断地提高。为此,我们总结了10年中收治的1500多例患者资料,结合大量国内外文献资料,编写了这本诊疗手册,比较全面地介绍SLE的临床问题,帮助临床医师解决实际问题,规范诊断和治疗。

本手册共15章。主要介绍临床表现、诊断和治疗,详细介绍实验诊断工具、诊断与鉴别诊断、疾病病情评估、药物治疗及合并症治疗,反映最新研究成果。其中包括SLE围手术期管理、SLE危重症管理、SLE患者避孕等国内文献很少涉及的问题,旨在帮助临床医师解决更多的实际问题,帮助医师、护士更好地处理狼疮患者的日常生活问题,提高患者的生活质量,增强防病治病的能力。

在本书编写的过程中,承蒙亚太风湿病学会联盟(APLAR)前主席、上海风湿病学会前主任委员、上海风湿病研究所所长、上海交通大学附属仁济医院风湿病大师陈顺乐教授指导并作序,在此表示衷心感谢!中华医学会风湿病分会副主任委员、南京大学附属鼓楼医院风湿免疫科孙凌云教授担任本书的主审,付出了大量的时间和精力,在此一并表示衷心的感谢。

限于编者的学识和水平,书中疏漏或欠妥之处,敬请专家及同道们批评指正。

无锡市人民医院风湿免疫科

主任医师 邹耀红

2011年8月

目 录

CONTENTS

第 1 章 概论	(1)
第一节 流行病学	(3)
第二节 病因	(4)
第三节 发病机制	(7)
第四节 预后	(12)
第 2 章 临床表现	(15)
第一节 临床类型	(15)
第二节 系统及器官损害	(17)
第 3 章 实验诊断工具	(48)
第一节 自身抗体	(48)
第二节 免疫学指标	(56)
第 4 章 诊断与鉴别诊断	(60)
第一节 诊断	(60)
第二节 鉴别诊断	(66)
第三节 病情评估	(72)
第 5 章 治疗	(87)
第一节 治疗原则	(87)
第二节 常规药物治疗	(95)
第三节 免疫净化疗法	(132)
第四节 生物靶向治疗	(138)
第五节 干细胞移植治疗	(147)
第 6 章 系统性红斑狼疮特殊损害的诊治	(157)

第一节	肺动脉高压的诊治	(157)
第二节	血液系统损害的诊治	(167)
第三节	危重症管理	(174)
第四节	中医中药	(184)
第 7 章	系统性红斑狼疮相关临床问题的诊治	(191)
第一节	系统性红斑狼疮合并感染	(191)
第二节	系统性红斑狼疮与骨质疏松症	(200)
第三节	类固醇性糖尿病的治疗	(211)
第四节	SLE 与股骨头坏死	(222)
第五节	围手术期管理	(230)
第 8 章	狼疮性肾炎	(247)
第一节	病因及发病机制	(247)
第二节	病理	(249)
第三节	临床表现	(255)
第四节	肾脏病理检查	(256)
第五节	诊断与鉴别诊断	(261)
第六节	治疗及预后	(263)
第 9 章	神经精神性狼疮	(273)
第一节	发病机制	(274)
第二节	临床表现	(277)
第三节	诊断与鉴别诊断	(282)
第四节	治疗与预后	(291)
第 10 章	妊娠与狼疮	(297)
第一节	妊娠风险评估	(297)
第二节	围生期监测	(305)
第三节	狼疮与避孕	(310)
第 11 章	儿童狼疮及新生儿狼疮	(314)
第一节	儿童系统性红斑狼疮	(314)
第二节	新生儿系统性红斑狼疮	(330)
第 12 章	抗磷脂抗体综合征	(336)
第 13 章	疫苗与狼疮	(353)

第 14 章 生活指导	(364)
第 15 章 循证医学运用	(373)
第一节 循证医学的概念及方法学基础	(373)
第二节 循证医学在狼疮诊疗中的应用	(376)
附录 A 网络工具	(380)
附录 B 缩略词对照表	(383)

第1章

概 论

红斑狼疮(lupus erythematosus, LE),简称狼疮。“lupus”一词来源于拉丁文,原意是“狼”,因为 LE 患者的红斑像狼相互撕咬过的伤口而得名;“erythematosus”则是形容其典型表现鼻梁及两侧对称的红斑状似蝴蝶。

LE 是一种病因不明的炎症性自身免疫性结缔组织病,好发于生育期女性,也可发生于男性和儿童。红斑狼疮是一组涉及范围很广的疾病,临床表现差异性大,病谱的一端为盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus, DLE),主要累及皮肤、黏膜,系统症状缺如或轻微;另一端为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE),可累及全身各组织器官,是一种多系统、多器官受累的系统性疾病,以皮肤黏膜、浆膜、关节肌肉、肾、神经系统、血液系统、心脏、肺部多见,器官器质性损害及功能损害程度不一,严重的可危及生命。介于 DLE 与 SLE 之间的疾病类型是狼疮性脂膜炎,也称为深部红斑狼疮(lupus erythematosus profundus, LEP),以结节性皮肤损害为主,可发生于 SLE 其他系统症状出现前数年,为 LE 少见的临床表现。药物引起的狼疮不少见,可有发热、关节痛、浆膜炎、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)阳性等表现,称为药物性狼疮(drug induced lupus, DIL),现已普遍认为它是药物治疗的不良反应之一。1945 年首次报道磺胺嘧啶可诱发 DIL,至今已发现 80 多种药物可引起狼疮样疾病,或加重已存在的狼疮。新生儿红斑狼疮(neonatal lupus erythematosus, NLE)是一种发生于新生儿的狼疮类型,1954 年由 McCuiston 和 Schoch 首次报道。NLE 发病率较低,临床上少见,以皮肤损害、心脏传导阻滞及血清学异常为特征。

随着诊断技术的发展及对疾病认识程度的提高,世界各地报道的发病率也逐步增高。红斑狼疮不再是罕见病、少见病,且得到医学界普遍的重视。近几十年来,包括基础免疫学、临床免疫学、药理学在内的多学科学者共同关注,临床上风湿免疫病、肾脏病、血液病、皮肤病、产科、儿科及全科等学科的医师共同诊治狼疮患者,诊断技术明显提高,使早期诊断成为可能,治疗药物的不断发展,治疗方法也从经验医学转向循证医学,治疗更科学合理,尤其是激素与免疫抑制药的规范应用,使疾病的预后得到显著改善。狼疮已从急性致死性疾病,转变为慢性炎性疾病,生存期延长,生命质量提高,不少患者重返正常生活和工作,狼疮再也不是“谈狼色变”的“不死的癌症”,也是可控可治的慢性疾病。

系统性红斑狼疮由自身免疫介导,以免疫性炎症为突出表现。血清中出现以抗核抗体为主的多种自身抗体和多系统累及是 SLE 的两个主要临床特征。SLE 在临床表现上以慢性过程、缓解与复发交替、多系统损害的炎症性疾病为特点。SLE 的临床表现几乎包括各种自身免疫性疾病的所有症状,许多学者将 SLE 称为自身免疫病的原型病。SLE 的自然病程漫长,通常为终身性疾病,病情的加重与缓解交替,可有潜在致命性加重发作,一般无法预知发病时间。本病多见于 15~45 岁年龄段,女男比为 7~9:1。西方国家 SLE 的患病率约为 (14.6~122)/10 万,我国大系列调查显示 SLE 的患病率为 70/10 万,妇女中则高达 113/10 万。与过去相比,SLE 的预后已显著改善,5 年存活率可达到 90%,10 年存活率可达到 80%。急性期患者的死亡原因主要是 SLE 的多脏器严重损害和感染,尤其见于狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 和神经精神性狼疮 (neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NP-SLE); 而慢性肾功能不全和药物 (尤其是长期使用大剂量激素) 的不良反应,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、感染等,则是 SLE 远期死亡的主要原因。

基础免疫学研究狼疮分子缺陷的病因及发病机制,阐述狼疮发生发展的规律,努力寻找狼疮诊治的生物标志物和理想的治疗靶点,主要集中在:

1. 狼疮相关基因的表达。

2. 狼疮发病的相关细胞分子及其致病机制。
3. 激素和性染色体在疾病发生、发展中的作用。
4. 环境和遗传因素在狼疮发病中的作用。

药学家从病因和发病机制中选择治疗靶点,寻找新的治疗途径,开发新的治疗药物。致病性抗体是患者狼疮组织损伤的主要原因。病理性抗体产生机制复杂,包含了人体免疫调节系统几乎所有的关键路径,给药学家提供了治疗 LE 的多个靶点,也为临床医师多靶点治疗提供了理论依据。

临床免疫学家从 SLE 的规范化诊治着手,努力提高诊断水平,改善 SLE 的预后。临床医师在诊治 SLE 时,应包括如下内容:

1. 明确诊断;
2. 评估 SLE 疾病严重程度和活动性;
3. 拟订 SLE 常规治疗方案;
4. 处理难治性患者;
5. 抢救 SLE 危重症;
6. 处理或防治药物不良反应;
7. 处理 SLE 患者面对的特殊情况,如妊娠、手术等。

其中前三项为诊疗常规,后四项常需要有经验的专科医师参与和多学科的通力协作。

第一节 流行病学

尽管 SLE 一度被认为是少见病,近年来随着诊断方法的提高,SLE 患病率呈上升趋势。SLE 患病率一般以 10 万分之几计算。1995 年,Hochberg 等报道患病率为 124/10 万;2002 年,Bongu 等报道美国和欧洲发病率为 (14.6~68)/10 万。一项研究显示,过去的 42 年中,Rochester,Minnesota 和 Uramoto 地区人群中 SLE 发病率增加了 3 倍,但病死率下降,生存率明显提高。1950—1979 年发病率为 1.51/10 万,而 1980—1992 年是 5.56/10 万(年龄、性别校正为 1970 年美国白种人群)。Ruiz-Irastorza 等对过去 19 个研究进行归纳分析发现,从 1995—2000 年发病率为 7.3/10 万。我国 20 世纪 70

年代在上海纺织系统中进行的调查显示 SLE 的患病率为 70/10 万, 妇女中则高达 113/10 万。

系统性红斑狼疮的发病率随年龄、性别和种族而变化。总体上看, 主要侵犯年轻女性, 狼疮患者中 9/10 为女性。而以生育期女性更多见, 育龄期女性的发病率比同龄男性高 9~13 倍, 但青春期前和绝经期后女性患病率低, 仅略高于男性。研究显示, 10 岁左右发病的 SLE 患者女男比例为 2:1, 而 30~39 岁发病的女男比例为 8:1。女性患 SLE 的危险性远高于男性可能与以下因素相关: 雌激素、女性的初潮年龄、月经周期模式、雌激素替代治疗、口服避孕药、促排卵药等。

其次, 发病年龄以中年为主, 一项报道显示 26% 的患者在 20 岁以前发病, 60% 的患者在 20~40 岁发病, 而只有 14% 的患者在 40 岁以后发病。临床实践中发现一些患者在月经初潮后或产后发病, 口服含雌激素的避孕药也可能诱发本病, 约 1/3 的系统性红斑狼疮患者在妊娠期间病情恶化, 或在分娩后疾病由原来的缓解期转为活动期。此外, 有研究显示, 平均诊断年龄也因种族而不同, 非洲裔的美国女性确诊时的年龄比白人女性更低(平均年龄 35.2 岁对 39.8 岁); 更有意义的是, 非洲裔美国人 SLE 发病率和死亡率也较白人高。

第二节 病 因

SLE 是多种因素共同作用的结果, 多个遗传变异间、环境因素间以及遗传变异与环境因素间的交互作用对 SLE 的影响显得非常重要。SLE 确切的病因目前尚不明确, 可能与以下因素相关。

一、遗传因素

过去几十年的研究表明, 遗传因素在 SLE 的发病中起着重要作用, 是一种多基因参与的自身免疫病。Deapen 等对患有 SLE 的双胞胎进行流行病学研究表明, 单卵双胞胎的同病率可达 25%, 而双卵双胞胎的同病率仅为 2%。最近, 人们使用基因扫描技术发现多种基因与 SLE 发病相关, 其中 Johanneson 等发现仅在 1 号染色体上就有 6 个优势对数评分(Log score)超过 1.5 的连锁区域。但是目前关于基

因与 SLE 的相关性的研究结果并不一致,如血管紧张素转换酶基因,某些主要组织相容性复合体基因等,这种不一致的结果可能是由于不同人群的等位基因出现频率不同而造成的(表 1-1)。

表 1-1 SLE 相关的易感基因

染色体定位	基 因	免疫应答
7771q23	CRP	先天性
	FCGR2A	先天性
	FCGR2B	获得性
	FCGR3A	获得性
	FCGR3B	获得性
1q25-31		
1q41-42	APRP	细胞凋亡
	TLR5	先天性
2q35-37	PDCD1	获得性
4p16-15.2		
6p11-21	MHCclass II ; DRB1	获得性
	MHCclass III ; TNF- α	获得性
12q24		
16q12-13	OAZ	获得性

CRP:C 反应蛋白;FCGR:IgG Fc 受体;MHC:主要组织相容性复合体;OAZ:OLF1/EBF-相关锌指酶;PDCD1:细胞程序化凋亡 1;TLR5:toll-like 受体 5;TNF- α :肿瘤坏死因子- α

引自:A Rahman, DA Isenberg. Mechanisms of disease: systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, 2008, 358: 929-939.

二、紫外线

紫外线是最明显的与狼疮相关的环境因素。紫外线可以使上皮细胞核的 DNA 解聚为胸腺嘧啶二聚体,后者具有很强的抗原性,可刺激机体的免疫系统产生大量自身抗体。使 SLE 患者出现光敏感的主要是波长为 290~320nm 的紫外线 B,这种紫外线可以透过云雾层和玻璃。因此,即使夏季的阴天,SLE 患者户外活动也应注意对紫外线的防护。

三、感染

许多间接依据提示 SLE 可能与某些感染因素有关,尤其是病毒

感染。疾病早期或复发时可出现很短暂的病毒感染样症状,但确认具体病毒类型很困难。EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)可能在发病机制中起了重要作用,因为曾有狼疮发病与 EBV 感染相关的报道。一项有关儿童和年轻人的病例研究表明狼疮患者抗 EBV 抗体阳性率 99% 以上,EBV-DNA 阳性率 100%,该比例远远高于对照组。

四、药物

含有芳香族胺基团或联胺基团的药物可以诱发药物性狼疮(表 1-2),最常见的药物是肼屈嗪、奎尼丁、普鲁卡因胺。药物性狼疮的临床表现和部分血清学特征类似 SLE,但很少累及内脏。通常根据其 与 DIL 的关联程度,将致病药物分为三类。①明确相关:经大量对照试验明确证实与 DIL 的发生有关;②可能相关:经大量队列研究高度怀疑与 DIL 的发生有关;③可疑相关:少数病例报道可疑与 DIL 的发生有关。此外,还有一部分个案报道表明某些药物与 DIL 有关。其诱发 SLE 的机制可能为:①某些药物的代谢产物具有免疫原性,如在体内滞留时间过长,可激发自身免疫应答;②一些诱发 SLE 的药物(如普鲁卡因胺)会影响 DNA 修复,活化淋巴细胞,包括活化自身反应性淋巴细胞,进而在具有遗传倾向的个体内介导自身免疫性疾病。药物性狼疮患者通常以皮肤和关节表现为主,肾和神经系统症状少见。

表 1-2 可诱发 DIL 与 DIA 的药物

药物种类	常见药物
抗心律失常药	普鲁卡因胺、奎尼丁、依地酸二钠、普罗帕酮等
抗高血压药	肼屈嗪、甲基多巴、普萘洛尔(心得安)、氧烯洛尔(心得平)、维拉帕米(异搏定)、醋丁洛尔、卡托普利(疏甲丙脯酸)、依那普利、赖诺普利、可乐定、利舍平等
抗精神病药	氯丙嗪、奋乃静、苯乙肼、碳酸锂等
抗癫痫药	苯妥英钠、卡马西平、三甲双酮、扑米酮等
抗甲状腺药	丙硫氧嘧啶、甲硫氧嘧啶、甲巯咪唑等