



自身免疫 与风湿病

张凤山 赵育松
熊柏魁 主编

黑龙江科学技术出版社

24
R593.21
3
2

YH936/a

自身免疫与风湿病

张凤山 赵有松 焦柏彪 主编



3



932503

(黑)新登字第2号

主 编 张凤山 赵育松 焦柏魁
编 者 于 澎 王文余 王春荣
王维治 尤德渊 马 烈
吕世荣 李文汉 任澍雪
陈 敏 初洁秋 杨发枝
杨远航 张凤山 郑 强
赵育松 赵阴环 焦柏魁
谢英志 卢 滨 尚淑芳
左二工

责 任 编 辑: 常 虹
封 面 设 计: 刘 连 生

自身免疫与风湿病

张凤山 赵育松 焦柏魁 主编

黑龙江科学技术出版社出版

(哈尔滨市南岗区建设街35号)

哈尔滨工业大学印刷厂印刷

黑龙江省新华书店发行

850×1168毫米32开本13.5印张1插页350千字

1992年10月 第1版·1992年10月 第1次印刷

印数: 1—5000 册

定价: 6.80元

ISBN 7-5388-2054-X/R·265

前 言

随着分子生物学日新月异的发展,分子免疫学、分子药理学
的兴起,人们对自身免疫现象及自身免疫病的认识也提高到新的
水平。作为风湿性疾病的第一大类——弥漫性结缔组织病,也是最
常见的一组风湿病,几乎均属自身免疫病。为了从基础理论与临床
实践、中医与现代医学的结合上探讨该病,作者曾在1982年编著
出版了《结缔组织病》一书,至今已近10年了。10年来,许多医
学基础理论、疾病的诊断与治疗方法有了新的进展,特别是近10
年来作为新兴学科——风湿病专业发展迅速,一支防治风湿病的
医疗、教学、科研队伍正在茁壮成长。为了适应这种形势的发
展,近年来出版了一些风湿病专著及译著,但限于出版周期过
长,往往跟不上知识更新发展的速度,见书时知识多已滞后5年
以上,为此作者组织部分基础、临床教师在举办“风湿病新进展”
讲座的基础上,参阅80年代末及90年代初一些国内外医学文
献编写了《自身免疫与风湿病》一书。在编写过程中除请免疫学
教研室主任王文余教授、药理教研室主任李文汉教授、皮肤病学
教研室主任于湛教授等几位老专家编写许多主要篇章外,还请
在外国留学刚刚归国的王维治、赵育松副教授以及哈尔滨市北方
风湿疾病中医研究所所长、副研究员焦柏魁和本校临床免疫
科、皮肤科、儿科、眼科等一批中年教师编写了部分章节。多学
科相互渗透,老中青密切配合,团结合作,使本书有别于一般
《自身免疫病》《结缔组织病》《风湿病》诸书。对与自身免疫
有关的、具有代表性的各科常见风湿病既有全貌介绍,对每一具
体疾病又有较深入的阐述,使读者既能“见森林”,又能“见树

木”。因此，读完本书后可在短时间内对自身免疫基础理论、自身免疫病治疗的现代进展，以及对内、儿、皮肤、神经、眼、耳鼻喉、口腔等科的常见风湿病能有较全面且深刻的认识，以指导当前风湿病的临床与科研工作。

由于编者水平有限、更兼时间仓促，多在紧张工作之余编写，参编人员较多，难免前后内容重复或疏漏，甚至有观点错误，敬请读者多多批评指正。

张凤山

1991年9月于哈尔滨

目 录

第一章	风湿性疾病的概念与分类	张凤山	(1)
第二章	自身免疫与自身免疫性疾病	王文余	(5)
第三章	自身免疫病治疗的进展	李文汉	(18)
第四章	糖皮质激素在风湿病治疗中的几个问题	赵育松、吕世荣	(39)
第五章	风湿类疾病的中医药验治	焦柏魁	(47)
第六章	常见的自身免疫病与风湿病		(60)
一、	类风湿性关节炎	张凤山 赵阴环	(60)
二、	系统性红斑狼疮	张凤山 杨远航	(73)
三、	抗磷脂抗体综合征	杨远航 张凤山	(91)
四、	血清阴性脊柱关节病	赵育松 赵阴环	(105)
五、	硬皮病	郑 强 于 淦	(125)
六、	皮肌炎与多发性肌炎	杨发枝 于 淦	(146)
七、	风湿热	谢英志	(161)
八、	白塞氏病	王春荣	(186)
九、	皮肤粘膜淋巴结综合征(川崎病)	谢英志	(193)
十、	Vogt—小柳—原田氏综合征	吕世荣 赵育松	(200)
十一、	系统性血管炎	尤德渊 于 淦	(206)
十二、	多发性大动脉炎	初洁秋	(234)
十三、	雷诺氏现象与雷诺氏病	陈 敏	(247)
十四、	干燥综合征	赵育松、吕世荣	(253)
十五、	混合性结缔组织病	张凤山	(260)
十六、	纤维肌痛综合征	赵阴环 张凤山	(265)

十七、痛风	任潞雪(273)
十八、脂膜炎	马烈 于淦(290)
十九、风湿性多肌痛	张凤山 杨远航(309)
第七章 神经系统自身免疫病	(316)
一、多发性硬化症	王维治(316)
二、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	王维治(339)
三、重症肌无力	王维治(354)
第八章 治疗风湿病的新药——雷公藤的研究与 临床应用	焦柏魁 张凤山(377)
第九章 自身免疫病常见免疫学检查方法	
	卢滨 尚淑芳 左二工(390)
英文索引	(408)

第一章 风湿性疾病的概念与分类

一、风湿性疾病的概念

风湿性疾病 (Rheumatic disease) 是指骨、关节、肌肉等运动器官疼痛的一类疾病。古希腊语 “Rheuma” 是流动的意思，泛指身体各处游走性疼痛。因此 Huskison 等认为 “风湿病与关节炎具有相似的含义。” 在19世纪以前，很难把病因不同的百余种风湿病区别开来，无论是风湿热、类风湿性关节炎、痛风或其他关节炎均统称风湿病。因此 William Heberden 认为 “风湿性疾病是各种酸痛和疼痛的统称，这些情况虽然可由完全不同原因引起，但是没有特殊的命名。不仅如此，每种疾病往往难与已有特定名称和类别的其他疾病相区别。” 20世纪初，医学界方致力于研究风湿病因，直至1942年美国病理学家 Klemperer 根据SLE与PSS 主要组织病理变化为胶原组织的类纤维蛋白变性、胶原硬化，提出 “胶原病” 的概念，至1950年正式发表论文时还包括了RA、AF、PM/DM、PN，这就是迄今称为 “经典胶原病” 的6种疾病。胶原病不只是胶原组织受累，而且常以疏松结缔组织病变为主，故与Klemperer一起提出胶原病概念的Pollack在其以后著作中均称之为 “结缔组织病”。目前，大多数学者已接受这一概念，但仍有部份学者习用 “胶原病” 一词。故 “胶原病” 与 “结缔组织病” 应是同义词，二者是一个概念，以称 “结缔组织病” 为宜。

结缔组织病可分为先天性、代谢性、老化性、脏器纤维化、肿瘤及自身免疫性。我们通常所称的 “结缔组织病” 实际是指狭

义的“自身免疫性炎症性结缔组织病”。

近二三十年来，由于对机体免疫系统的深入研究，越来越多的事实证明，上述结缔组织病发病与免疫调节异常有关。因此，从发病机理角度认识又可把这些结缔组织病归属于自身免疫病范畴。

综上所述，作为临床医生，从临床实践入手，就可以把病变在关节、肌肉、骨、软骨、肌腱和滑囊，表现为疼痛（以关节痛为主），多呈游走性，并有不同程度运动机能障碍的一组疾病群，不论其病因如何，统归于风湿性疾病范畴。作为病理工作者，从组织病理角度认为这些疾病的主要病变在结缔组织，因此称之为“结缔组织病”。作为免疫工作者从发病机理角度研究，认为这些疾病多由免疫调节缺陷所致自我识别障碍，体内产生大量自身抗体而破坏了自身正常组织导致“自身免疫病”。这三者间既密切相关又各有所指，研究范畴交织在一起。

二、风湿性疾病的分类

美国风湿病学会（ARA）1963年制定的风湿性疾病分类方案分21类；1983年修订方案将其分为十大类包括百余种疾病，这一方案已被世界卫生组织（WHO）采纳，现摘录如下：

（一）全身性结缔组织病

类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、皮肌炎、全身性筋膜炎、坏死性血管炎与其他类型血管病、干燥综合征、重叠症候群（包括混合结缔组织病）、其他（风湿性多肌痛、脂膜炎、复发性软骨炎、类肉瘤肉芽肿、结节性红斑）。

（二）与脊柱炎有关的关节炎（血清阴性脊柱炎）

包括强直性脊柱炎、Reiter综合征、牛皮癣性关节炎、肠病性关节炎。

(三) 骨关节病 (骨关节炎、退行性关节炎、肥大性关节炎、增生性关节炎)

其主要病理改变是关节软骨退行性变和关节韧带附着处骨质增生后骨质形成 (骨刺), 由此引起关节疼痛、僵硬、畸形和功能障碍。

(四) 感染性风湿病

1. 直接性 直接性是指各种病原体侵入关节引起的关节炎, 临床多见而且比较严重的是细菌性关节炎, 其他如霉菌、螺旋体、支原体、病毒、寄生虫等直接感染均可引起关节炎。

2. 反应性 因感染间接所致反应性关节炎, 如: 风湿热、感染后亚急性细菌性心内膜炎、肠吻合术后等所致反应性关节炎。

(五) 代谢与内分泌疾病伴发的风湿状态

代谢与内分泌疾病伴发的风湿状态有: 痛风、假性痛风、淀粉样变性、先天性结缔组织病、糖尿病、甲状腺机能亢进症、肢端肥大症等。

(六) 肿瘤

1. 原发性

(1) 良性 有腱鞘瘤、骨软骨瘤。

(2) 恶性 有粘液肉瘤、血管肉瘤。

2. 继发性 白血病、多发性骨髓瘤、转移性恶性肿瘤。

(七) 神经血管疾病

神经血管疾病包括 Charcot 关节、压迫综合征 (周围性神经根瘤、脊髓腔狭窄)、反射性交感神经营养障碍、红斑性肢痛、雷诺氏现象和雷诺氏病。

(八) 骨与软骨疾病

包括骨质疏松、骨软化等。

(九) 关节外疾病

关节外疾病多见于关节旁损害, 如滑囊炎、腱损伤、椎间盘性疾病、特发性脊柱后凸性痛、其他疼痛综合征 (如纤维组织

炎、精神性风湿病)、局限性疼痛综合征(面部痛伴颈颞关节功能障碍、颈痛、斜颈、颈臂痛、尾骨痛、跖骨痛)。

(十) 其他疾病

其他疾病有药物性损害、肌与骨创伤、维生素C缺乏症、类肉瘤、癌病、多发性网织细胞增多症、绒毛结节性滑膜炎、慢性活动性肝炎、间歇性关节积液等。

上述十大类中以前三类为最常见。因此,通常所谓风湿性疾病主要是指全身性结缔组织病、血清阴性脊柱炎、骨关节炎。有些关节炎是全身性疾病的一个症状,需注意鉴别诊断,因有时可能以关节炎表现为主,甚至成为首发症状,如不注意可能发生误诊误治,并非把全身感染、内分泌,代谢、肿瘤等疾病均列入风湿性疾病范畴。

〔张凤山〕

第二章 自身免疫与自身免疫性疾病

一、概述

自身免疫 (Autoimmunity) 是指机体的免疫系统对自身物质产生自身抗体或自身致敏淋巴细胞。它包括两层意义, 一是机体的抗原特异性的淋巴细胞对自身组织成份产生免疫应答; 二是抗原特异性免疫活性细胞发生异常对正常组织发生免疫应答。其结果如引起组织损伤或呈现临床症状则称自身免疫性疾病。现代免疫学认为, 一般在正常人血清中有多种自身抗体, 但其含量很少, 不足以引起组织损伤或临床症状, 而且参与清除体内衰老的自身细胞, 起免疫稳定效应, 属于正常生理反应。只在某些情况下, 自身抗体的含量超过一定的阈值, 或自身反应细胞大量活化, 与自身成份发生反应, 才有可能引起组织损伤, 呈现临床症状。

二、自身免疫性疾病的类型

自身免疫性疾病在临床上通常分为器官特异性自身免疫病和非器官特异性自身免疫病两大类。器官特异性自身免疫病的主要特点: 病变常局限于某一器官或组织, 可检出对该器官或组织成分的特异性自身抗体, 代表性疾病是慢性甲状腺炎。非器官特异性自身免疫病, 病变可见于全身多种器官或组织, 可检出对多种器官或组织成分的自身抗体, 故又称全身性自身免疫病, 代表性疾病是系统性红斑狼疮 (SLE)。这两类疾病的病种如表 2-1 所示, 但其中某些疾病可能是中间型, 如肾炎——肺出血综合征

(Goodpasture 综合征) 被分类于非器官特异性自身免疫病, 但其致病的自身抗体却是抗基底膜特异性的抗体。

(一) 非器官特异性自身免疫病

这类疾病自然发生, 原因不明, 病变遍及全身。主要以结缔组织为主, 没有器官特异性, 预后不良。包括 SLE、皮炎, 结节性动脉炎、硬皮病等等, 多数为胶原病或类胶原病。

(二) 器官特异性自身免疫病

这类疾病的病变出现于具有特异性的某一器官, 能检出对特定器官组织的自身抗体。从病因上分析又可分为两类:

1. 原发性器官特异性自身免疫病 本病发病原因不明, 自然发生, 预后不良, 包括自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肾上腺炎、重症肌无力、溃疡性结肠炎、恶性贫血等。

2. 继发性器官特异性自身免疫病 此病常有一定的外因, 预后良好。包括病毒感染后脑炎和多发性神经炎、眼外伤后交感性眼炎、眼晶体术后内眼炎、外伤或病毒感染后睾丸炎、慢性活动性肝炎和药物引起的血细胞减少症等。类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 过去认为是一种全身性自身免疫病, 是一种重要的免疫复合物病, 但近年来研究表明, 血清中的类风湿因子不一定有致病性, 可能是一种免疫调节和免疫稳定的因素。RA 的主要病变在关节滑膜, 关节滑膜液中有大量的类风湿因子, 并认为这种类风湿因子是对关节滑膜局部产生的 IgG 的自身抗体 (IgG 和 IgM), 它们形成复合物, 激活补体, 而引起局部慢性炎症。因此, 有人认为 RA 是一种局部免疫复合物病, 应列为器官特异性自身免疫病 (见表2-1)。

表 2-1

自身免疫病的种类

种 类	自 身 抗 体
器官特异性疾病	
慢性甲状腺炎(桥本氏病)	抗甲状腺球蛋白和微粒体抗原的抗体
甲状腺机能亢进症(Graves)病	抗甲状腺刺激素(TSH)受体或甲状腺刺激性免疫球蛋白(TSI)
重症肌无力	抗乙酰胆碱受体抗体
胰岛素依赖性(I型)糖尿病	抗胰岛细胞抗体, 抗胰岛素抗体
胰岛素抵抗性糖尿病	抗胰岛素受体抗体
恶性贫血	抗胃壁细胞抗体和抗内因子的维生素B ₁₂ 结合部位的抗体
特发性中性粒细胞减少症	抗中性粒细胞抗体
自身免疫性溶血性贫血	抗红细胞抗体
特发性血小板减少性紫癜	抗血小板抗体
Addison氏病	抗肾上腺细胞抗体
特发性甲状旁腺机能减退	抗甲状旁腺细胞抗原的抗体
原发性胆汁性肝硬化	抗线粒体抗原的抗体
慢性活动性肝炎	抗核抗体, 抗肝细胞抗体
溃疡性结肠炎	抗结肠抗体
男性不育症	抗精子抗体
早熟性卵巢衰竭	抗间质细胞和子宫体细胞抗体
天疱疮	抗皮肤和粘膜或桥粒的细胞间质的抗体
水泡性类天疱疮	抗皮肤和粘膜的基底膜带的抗体
皮肤白斑	抗黑色素细胞的抗体
骨硬化症和Meniere氏病	抗胶原I型抗体
类风湿性关节炎	抗免疫球蛋白抗体, 抗EB病毒相关抗原的抗体
变应性鼻炎、哮喘	抗 β_2 肾上腺素能受体抗体
全身性疾病(非器官特异性)	
系统性红斑狼疮(SLE)	抗核抗体, 抗DNA抗体, 抗组蛋白抗体, 抗RNA抗体 抗核可溶性成分抗体 抗淋巴细胞抗体 抗红细胞抗体 抗血小板抗体 抗神经细胞抗体 抗基底膜抗体 抗RNA-蛋白复合物抗体
Goodpasture氏综合征	
Sjögren氏综合征	

混合结缔组织病

抗核糖核蛋白颗粒 (RNP) 抗体

硬皮症

抗局部异构酶抗体和/或抗着丝点抗体

多发性肌炎

抗PM-1抗体, 抗组氨酰合成酶抗体

本表主要参考A. N. Theofilopoulos: Autoimmunity, 载于Basic & clinical immunology, 129~130, 1987.

三、自身免疫性疾病的发生机理

自身免疫性疾病的发病机理十分复杂, 至今尚无定论。可能因疾病种类不同, 其发病机理亦有差异, 即使同一种疾病也可能有某一种或几种机理同时起作用, 不能一概而论。现将几种可能参与自身免疫病的发病机理介绍如下:

(一) 自身抗原的形成

1. 隐蔽抗原的释放 (Burnet) 1959倡导“克隆选择学说”, 认为胚胎期免疫功能尚未成熟, 自身组织细胞成分与其相应免疫活性细胞克隆接触时, 这些细胞克隆被破坏或抑制, 成为“禁忌细胞克隆”(Forbidden Clone), 从而形成自身免疫耐受性。但体内有些组织成分或细胞, 如眼晶体、眼葡萄膜色素层、甲状腺球蛋白、脑组织、肾上腺、精子等未曾接触过相应的免疫活性细胞克隆, 因而未建立起免疫耐受性, 称这些组织细胞为隐蔽抗原 (Sequestered antigen)。当机体因外伤、感染或其他原因, 使隐蔽抗原释放入血, 就可能产生自身免疫应答, 引起相应组织或器官损伤, 导致疾病。但近年来研究证明, 机体血液中有微量的隐蔽抗原。例如用放射免疫法测定, 机体血清中有微量的甲状腺球蛋白, 其浓度为 $10\sim 100\text{ng/ml}$ 。这种自身抗原之所以不引起自身免疫应答, 可能是由于抗原太少, 不足以刺激免疫系统, 也可能是这种低浓度的甲状腺球蛋白, 引起相应的 T_H 细胞形成低剂量免疫耐受性, 不能使辅助 B 细胞产生自身抗体。当甲状腺损伤时, 甲状腺球蛋白大量入血, 可引起自身免疫性甲状腺炎。

2. 自身组织细胞成分抗原性改变 机体的免疫系统对自身组织细胞不发生免疫应答, 但当正常组织受物理、化学或生物学因素影响时, 如烧伤、电离辐射、微生物感染等, 自身组织分子结构可发生改变, 成为自身抗原, 刺激机体产生免疫应答, 引起自身免疫病。如服用甲基多巴后, 可使红细胞膜变构, 获得新的抗原性, 引起自身免疫性溶血性贫血; C型白血病病毒的核酸可与哺乳类动物细胞核酸整合, 使宿主细胞膜带有病毒基因编码的新抗原, 导致抗体产生, 引起免疫复合物型肾小球肾炎。又如在感染过程中, 中性粒细胞吞噬细菌后释放出溶酶体酶, 改变自身IgG分子结构, 成为变性IgG, 作为“非己”物质刺激机体产生抗IgG抗体。该抗体主要为IgM, 与变性IgG形成IgG—IgM复合物, 沉积于关节腔引起进行性关节炎, 如类风湿性关节炎, 也可沉积于其他部位(皮下或肺等), 引起相应部位的血管炎。

(二) 嗜异性抗原引起的交叉免疫反应

细菌、真菌或原虫都具有与人体组织细胞共同的抗原成分, 相互间可发生交叉免疫反应。例如, A组溶血性链球菌某些型别的胞壁抗原和胞浆膜抗原与人肾脏基底膜及心肌瓣膜成分相同, 也与人心肌、骨骼肌、小动脉平滑肌相同。因此感染溶血性链球菌后, 机体产生的抗体可与心肌组织细胞反应, 造成心肌瓣膜损害, 引起风湿性心脏病; 与肾小球基底膜反应, 引起肾损伤, 呈现肾小球肾炎。Stefansson等利用抗乙酰胆碱受体(AchR)的单抗(McAb), 采用免疫印迹法, 研究了10种细菌与抗AchR抗体之间的反应。结果发现, 大肠杆菌、肺炎杆菌和变形杆菌等肠道正常菌群与AchR有相同的抗原决定簇。因此针对这些细菌的抗体能与AchR结合, 诱发重症肌无力(MG)。Torish氏对159例癌症患者进行了(BCG)免疫治疗, 发现10例发生了关节炎。如用非类固醇抗炎药, 则病情缓解, 如继续使用BCG, 有8/10例又重复加重。这也说明BCG与关节组织有共同的抗原决定簇。

(三) 独特型与抗独特型的作用

①微生物的某一抗原决定簇与自身免疫活性 TE/B 细胞受体上的独特型 (Idiotypic, Id) 在构象上相似, 因而由微生物抗原决定簇刺激的 T_H/B 细胞就相当于自身免疫活性 TE/B 的抗独特型 (Anti-Id)。Anti-Id 与 Id 结合就能激活 TE/B 的细胞, 造成自身免疫病 (图2-1a)。

②当微生物感染时, 抗微生物抗体 Id 与自身免疫活性 TE/B 细胞受体 Id 相同, 抗微生物抗体 Id 刺激 T_H/B 细胞产生的抗体, 也就相当于自身免疫活性 TE/B 的 Anti-Id。同样 Anti-Id 与 Id 结合就能刺激 TE/B, 使其活化 (图2-1b 左)。另一种情况是抗微生物抗体的 Id 与自身免疫 TE/B 细胞受体的 Id 互补, 从而刺激自身免疫活性 TE/B 细胞, 造成组织损伤 (图2-1b)。

③当病毒感染时, 抗病毒抗体的 Id 刺激机体产生病毒抗原内影象的 Anti-Id。由于 Anti-Id 模拟了病毒抗原, 故能与细胞上病毒受体结合, 造成组织损伤 (图2-1c)。

④病毒一旦感染分泌激素细胞, 则病毒抗原可在细胞膜上出现。它起辅助作用, 使机体产生抗激素抗体 (Id) 及其 Anti-Id。如果 Anti-Id 模拟了激素, 必然会与细胞上激素受体结合。这种 Anti-Id 实际上也是自身抗体, 造成组织损伤 (图2-1d)。

以上几条途径可由不同的感染因子及抗感染因子抗体的 Id 及其 anti-Id 通过分子模拟活化针对某一特定自身成分的自身免疫活性 T/B 细胞。这类自身免疫病属于器官特异的, 表现为某一特定器官的损害; 另一些感染因子, 如 EBV、革兰氏阴性菌、分枝杆菌是 T/B 细胞多克隆激活剂, 可导致多个自身免疫活性细胞活化, 产生针对多种自身成分的自身抗体。例如, 单核细胞增多症、麻风以及某些革兰氏阴性菌感染后, 引起的自身免疫病患者体内出现多种自身抗体, 导致非器官特异性自身免疫病。

此外, 尚应注意感染因子, 特别是病毒能诱发干扰素的产生。后者能起到 MHC II 类抗原基因去抑制作用, 使 Ia 抗原过量表达, 当超过一定的阈值后, 就能启动自身免疫性 T/B 细胞, 其