

主 审	张 鸿 远				
主 编	汪 运 山	张 红	王 旭		
副主编	肖 东 杰	申 红	姜 莉 华	王 国 兴	
	宋 光 民	盖 中 涛	逢 曙 光		
编 委	(排名不分先后)				
	孙 善 会	潘 广 锦	吴 园 屏	朱 波	
	董 洪 涛	崔 霞	赵 建 强	寇 立 青	
	孙 红 胜	王 伟	奚 岩	王 长 梅	
	李 钧	任 红	乔 传 武	孙 竹 平	
	李 杰 功	孟 曙 光	孟 祥 英	刁 士 燕	
	孙 玉 萍	李 文 依	俞 淑 文	刘 爽	
	俞 玫	高 圣 春	张 令 军	王 凯	
	黄 琴	司 超 英	曹 梅	王 戒	
	刘 怡 平	周 晶	赵 家 军	马 芳	
	董 建 春	刘 影	汪 蕾	国 纪 林	
	杨 永 玲				

前 言

在风湿病中,弥漫性结缔组织病占有特殊的重要地位,是严重危害人类健康的常见病和多发病,也是目前国内外研究的热点之一。尤其是近年来分子生物学的介入,实验室诊断水平的不断提高及现代治疗经验的积累和不断完善,极大地丰富了弥漫性结缔组织病基础与临床的研究与应用内容,为此我们编著了系统性自身免疫性疾病——《基础与临床》。

本书由基础篇和临床篇组成,共17章。基础篇除系统地介绍了关节及结缔组织的基本理论与弥漫性结缔组织病之间的关联性,还就自身抗体的分子生物学及发病机制的新理论新观点进行了详细描述。临床篇对系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、幼年类风湿、干燥综合征、硬皮病、多发性肌炎/皮肌炎、白塞病及常见的几种系统性血管炎进行了概述,特别对RA鉴别诊断、SLE的临床表现及其现代治疗做了详细介绍。对本书未涉及到的有关弥漫性结缔组织病及其他风湿性疾病的内容,力图覆盖于鉴别诊断之中,以求窥虎一斑,也算是一种尝试。因此,本书可作为有志于风湿病基础研究者、风湿病专科医师及相关临床科室医师的参考书,也可作为在校医学生、研究生及各类医师开拓视野的工具书。

参加本书编写的人员在繁忙的医疗、科研、教学之余为本书的编写付出了艰辛的劳动。然而,由于国内外学术研究的迅速进展及撰写者各自学术认识程度上的差异等,致使本书存在不尽完善之处,衷心的希望各位学者专家和同道给予斧正。

本书列出了大量的国内外参考文献,毫无疑问,若没有如此丰富的材料和这些卓越的研究者的学术成果做基础,要完成本书是根本不可能的,在此我们全体编写人员向这些研究者致以崇高的敬意。

本书成文后,承蒙著名的风湿病专家,中华医学会山东省风湿病专业委员会主任张鸿逵教授百忙中审阅并作序,对本书的内容给予恰如其分的肯定,这是对本书编著者及有志于风湿病学工作的年轻医师的极大鼓励和鞭策,在此表示衷心的感谢。

此外,山东医科大学第一附属医院风湿病科张源潮教授,山东省医学科学院免疫室研究员张玲、姜国胜,山东省儿科学会副主任委员马小曼主任医师,山东省立医院徐功立教授及胜利油田中心医院李明平主任医师等专家,学者在百忙中对本书的部分章节进行了审阅,济南市卫生局及济南市中心医院相关处室的有关领导对本书的编写给予了一定支持。在此表示衷心的感谢。

汪运山

1997.6

序

风湿病学在我国还是一门非常年青的学科,直到近十多年才有较大的发展。风湿病专业机构有所增加,专业队伍不断扩大。然而,由我国编撰的风湿病专著却寥寥无几,影响了风湿病学知识的传播、交流与更新。令人欣喜的是,1994年由曾庆余教授等编写的《强直性脊柱炎及其他血清阴性脊柱关节病》一书的出版,似乎是打破了多年无新书的沉寂,1995年连续有两部风湿病专著问世,一部是蒋明等100多位著名学者的巨著——《风湿病学》,洋洋300多万字,内容全面翔实;另一部是由姚凤祥等60多位军内知名学者编写的《现代风湿病学》,100多万字,颇具特色。今又看到由汪运山等教授编著的《系统性自身免疫性疾病——基础与临床》一书出版在即。这一创作繁荣的势头,令人高兴,催人奋进。

弥漫性结缔组织病属于风湿病学的范畴,是风湿病中发病率高,危害大的一组疾病,自然也就成为临床医师和科研人员最为关注的课题。本书作者选择这部分内容编写成书,可谓选题得当,斟酌明晰。拜读全书后更使人感到内容新颖,取材严谨,论证确当,基础理论与临床实践并重。该书基础理论部分,除系统地介绍了人体关节和结缔组织的结构与组织学以及生理功能外,在补体一章中增加了以往风湿病专著中尚未涉及的新内容;在血小板及内皮细胞章节内着重介绍了与风湿病密切关联的资料;在自身抗体与自身免疫病发病机制两章中,除了系统地叙述了已经熟知的自身抗体外,还介绍了运用分子生物学技术研究获得的新成果。本书的临床部分,比较系统地叙述了多种弥漫性结缔组织病的病因、发病机理、临床表现及诊断治疗,并着重介绍了近年开展的一些实验室的特殊检查和治疗策略的变化。总之,本书堪作风湿病专科医师及与风湿病有关联的各科医师和医学院校师生的参考书。

张鸿逵

1997年6月

山东省千佛山医院

目 录

基础篇

第一章 总论	(1)
第二章 关节	(3)
第一节 关节的分类及功能	(3)
第二节 关节软骨	(7)
第三节 软骨的代谢	(8)
第四节 软骨的免疫	(11)
第五节 正常滑膜的结构	(12)
第六节 正常滑膜细胞	(13)
第七节 关节的病理表现	(16)
第八节 类风湿滑膜细胞	(18)
第三章 结缔组织	(20)
第一节 概述	(20)
第二节 结缔组织的细胞生物学	(21)
第三节 结缔组织纤维的分子生物学	(29)
第四节 蛋白多糖和粘连糖蛋白的分子生物学	(37)
第四章 内皮细胞和血小板	(48)
第一节 内皮细胞	(48)
第二节 血小板	(52)
第五章 补体	(57)
第一节 补体分类和合成部位	(57)
第二节 补体系统的组成、活化及其生物学功能	(58)
第三节 补体与风湿性疾病	(65)
第六章 自身抗体	(67)
第一节 概述	(67)
第二节 分子生物学在自身抗体抗原研究中的应用	(68)
第三节 自身抗体的分类	(70)
第四节 抗核抗体的分子生物学	(72)
第五节 自身抗体的免疫原及自身抗原表型	(80)
第六节 类风湿因子	(82)

第七节 自身抗体的独特型抗体	(85)
第八节 抗核抗体谱	(87)
第九节 自身抗体测定的技术及水平现状	(92)
第七章 系统性自身免疫性疾病的发病机制	(104)
第一节 自身免疫耐受的形成、维持和失控	(104)
第二节 自身免疫病的遗传背景	(109)
第三节 T 细胞受体、超抗原和自身免疫病	(111)
第四节 细胞因子与自身免疫病	(115)
第五节 自身免疫病发生与病因机制	(117)
第六节 组织损伤机制	(118)
第七节 自身免疫病的诊断与治疗	(120)

临床篇

第八章 系统性红斑狼疮	(124)
第一节 流行病学	(124)
第二节 病因学	(125)
第三节 发病机制	(127)
第四节 病理学	(128)
第五节 临床表现	(129)
第六节 实验室检查	(145)
第七节 诊断和鉴别诊断	(151)
第八节 治疗	(154)
第九节 预后	(159)
第九章 类风湿性关节炎	(167)
第一节 流行病学	(167)
第二节 病因学	(167)
第三节 病理及发病机制	(169)
第四节 临床表现	(170)
第五节 辅助检查	(178)
第六节 诊断	(185)
第七节 鉴别诊断	(191)
第八节 治疗	(198)
第九节 康复治疗	(205)
第十节 手术治疗	(208)
第十一节 预后	(210)
第十章 幼年类风湿性关节炎	(218)
第一节 流行病学	(218)
第二节 病因与发病机制	(219)

第三节	病理·····	(220)
第四节	临床表现·····	(221)
第五节	辅助检查·····	(224)
第六节	诊断和鉴别诊断·····	(225)
第七节	治疗·····	(232)
第八节	预后·····	(285)
第十一章	系统性硬化症(硬皮病)·····	(238)
第一节	概述与分类·····	(238)
第二节	流行病学·····	(239)
第三节	病因和发病机制·····	(239)
第四节	病理·····	(242)
第五节	局限性硬皮病·····	(243)
第六节	系统性硬皮病·····	(244)
第七节	嗜酸性筋膜炎·····	(254)
第十二章	多发性肌炎和皮肌炎·····	(258)
第一节	流行病学·····	(258)
第二节	病因及发病机制·····	(258)
第三节	病理·····	(260)
第四节	临床表现·····	(261)
第五节	辅助检查·····	(264)
第六节	临床分型与诊断·····	(267)
第七节	治疗·····	(271)
第八节	预后·····	(273)
第十三章	干燥综合征·····	(276)
第一节	概述·····	(276)
第二节	流行病学·····	(276)
第三节	病因·····	(277)
第四节	发病机制·····	(278)
第五节	病理·····	(279)
第六节	临床表现·····	(279)
第七节	实验室检查·····	(283)
第八节	诊断和鉴别诊断·····	(286)
第九节	治疗·····	(290)
第十节	预后·····	(291)
第十四章	混合性结缔组织病·····	(294)
第一节	概述·····	(294)
第二节	病因及发病机制·····	(294)
第三节	组织学表现·····	(295)

第四节	临床表现·····	(296)
第五节	实验室检查·····	(297)
第六节	诊断及鉴别诊断·····	(298)
第七节	治疗·····	(302)
第八节	预后·····	(302)
第十五章	重叠综合征·····	(304)
第一节	临床表现·····	(304)
第二节	实验室检查·····	(305)
第三节	分类、诊断与鉴别诊断·····	(306)
第四节	治疗与预后·····	(306)
第十六章	白塞病·····	(308)
第一节	流行病学·····	(308)
第二节	病因和发病机制·····	(308)
第三节	病理·····	(309)
第四节	临床表现·····	(309)
第五节	辅助检查·····	(310)
第六节	诊断和鉴别诊断·····	(310)
第七节	治疗·····	(311)
第十七章	系统性血管炎·····	(314)
第一节	概述·····	(314)
第二节	结节性多动脉炎·····	(315)
第三节	韦格纳肉芽肿·····	(317)
第四节	巨细胞动脉炎·····	(318)

基础篇

第一章 总 论

风湿性疾病所涉及的范畴几乎跨越整个医学领域,包括免疫学、遗传学、生物化学、内分泌学、物理医学、影像学、外科学、胃肠病学、肾脏病学、皮肤病学及精神神经病学等学科,并成为一个新的专门学科。

美国风湿病学会(ARA)将风湿病分为十大类,100余种疾病。该分类方法集中地反映了目前风湿病的概貌,已得到各国医学界的广泛接受和采用。有关风湿病发展的历史,国内外各种有关风湿性疾病的专著均有详细论述。本章就风湿性疾病中弥漫性结缔组织病(系统性自身免疫病)的诊断及治疗研究的现状及其进展等问题,概述如下。

一、诊断方面

弥漫性结缔组织病的各类诊断标准相继出台,但在鉴别诊断上却面临着一个主要的挑战,这就是弥漫性结缔组织病的不确定性,包括疾病的变异性、慢性过程、缓解和加重的交替出现、免疫学上的复杂性以及某些未知的发病因素等。风湿病患者可同时具有几种诊断特征。但在风湿病的现代治疗中诊断本身的重要性已大为降低,这是因为现代治疗是根据诊断的类别、不同的预后及不同的治疗要求而制定的个体化治疗。诊断本身还要考虑到风湿病的活动性、变异性以及实验室各种指标的变化。诊断的目的在于治疗,但现代治疗的决定是根据个体的病理生理而不仅仅是根据诊断本身来做出的,也许这是近年来在风湿病诊断和治疗上的最重要的认识和理解。

二、病理生理

风湿病的治疗与基本的病理生理过程密切相关而不仅仅是与诊断有关,不同的病理生理过程应有不同的治疗方案,不同的临床表现可能提供一定的病理生理分类的梗概。在特定风湿病患者中,这种病理生理过程有时是明确的,有时存在交叉现象,这就要求临床医师非常清楚地了解这一点,这包括:①全身情况,这类患者全身症状较多,但很少有客观的病理依据,这类患者实验室最有用的指标常是血沉增快,如果血沉正常,即可用于排除其他类型的疾病。最为困惑临床医师的是这类患者对治疗可能无多大益处,而多数情况下依靠患者自己来了解哪些药物可能是有用的(当然需要医生认可)。②局部疾病,多数情况下局部表现可能是风湿病患者最为常见的症状与体征,不同的局部表现所进行的实验室检查项目及治疗是有差异的,如滑膜炎患者给予缓解病情的不同药物组合可能是有效的,

肌炎患者肌酶谱可能是异常的,有时实验室指标可能是唯一发现的客观指标,如风湿性多肌痛患者的血沉升高就是如此。

三、实验室检查

在系统性红斑狼疮(SLE)的ARA分类诊断标准(1982)和我国的诊断(参考)标准(1987)中,涉及实验室检查的项目分别为4项(36%)和7项(54%),因此,实验室项目的阳性对诊断具有举足轻重的作用,然而在类风湿关节炎(RA)患者,则缺乏早期的实验证据,而大部分情况下需凭6周的“经验”来诊断。但是,随着近年分子生物学技术的进展,基因工程多肽抗原的研究已进入临床实用阶段,从而大大提高了自身抗体检测的敏感性和特异性,不同疾病的标志抗体的相继发现及现有自身抗体检查的普及,以及免疫病理学检查、关节镜的应用及影像学在风湿病诊断中的引入,使得风湿病实验室诊断水平比以往任何时候更趋完善。

四、治疗

如前所述,一套完整的临床治疗措施涉及多方面的内容,其最终目的在于个体化的治疗方案。首先医患配合是治疗成功的先决条件,这就需要临床医师与患者加强交流,并取得信任,要告诉患者风湿性疾病的慢性特征及药物治疗可能起到的疗效及存在的毒副作用,最好的医生可能是首先解除患者对疾病的心理压力,然后进行个体化治疗,同时定期的随访和固定的临床医师可加强医患间的联系,对疾病的治疗是十分必要的。第二,对大部分风湿病而言,临床医师应有长远的观点,用短视的战略来处理这类慢性疾病不会收到长期良好的疗效,如滑膜炎的治疗现已倾向于早期持续地应用缓解病情的药物。治疗、观察、调整可能是风湿病专科医师应具备的基本条件,首先要明确治疗的目的和局限性,如血浆置换可短期内缓解病情,但如果不配合其它治疗,则不仅花费高,而且疗效不能持久等。其次是观察,也就是随时医生从患者那里得到的信息,以此灵活地调整原来的治疗方案,如此观察、调整、治疗,最终可能使患者达到长期缓解。第三,对大部分风湿病患者而言,其最为关心的是无疼痛、能正常地活动及功能,因此,针对不同的患者个体,临床医师应有整体观念,即除主要的治疗外,还应考虑到一些补充性治疗,如物理疗法等。第四,生物疗法的应用为风湿病患者的治疗带来了新的前景,但目前很少有正规地用于临床的大量临床资料的报道,对某些特定患者而言,联合其它药物疗法是有益的,但尚不能作为主导药物来用于治疗。第五,非药物治疗,包括血浆置换在内的一些非药物疗法,短期内可能是有效的,但应注意其疗效的稳定,配合治疗应该更好。第六,对药物毒副作用及患者的耐受性也是临床医师面临的实际问题,有时可能令医生束手无策,但大致的原则应该是:尽管某种药物存在很大的毒副作用,但其针对的治疗效果如是肯定的话,不应忽视其正面效应,如环磷酰胺可减轻患者的致残性,但也有引起死亡的危险,如考虑到后者,则又很难缓解病情。

总之,风湿病患者最终的一套完整的长期治疗措施也应是连续的、调整之中的、个体化的治疗方案。

(汪运山 肖东杰)

第二章 关 节

骨与骨之间由纤维结缔组织、软骨或骨组织相连接，这些连接称作关节。关节的功能与其结构密切相关。关节的主要结构为韧带、关节囊、关节周围的肌腱、关节软骨、关节腔和滑膜液、滑膜皱襞、滑囊、半月板以及软骨下骨等。

根据骨发生早期在软骨前体内有无原始关节盘可分为两型，即没有盘的叫原发性软骨连接；有盘的叫继发性软骨连接。在可动关节，关节盘的中央部分出现空隙，而外周部分与周围的间质形成围绕关节端的关节囊、内衬滑膜，因此，这类关节叫滑膜关节。也是系统性自身免疫性疾病常常累及的关节。

第一节 关节的分类及功能

根据关节运动的类型将关节分为三类。

一、不动关节

不动关节（Synarthrosis）即纤维连接，是指骨端之间没有关节腔与软骨，几乎不能活动的关节。大致可分为缝合（Suture）、嵌合（Gomphosis）、夹合（Schindylesis）和韧带联合（Syndesmosis）四种类型，如头颅骨中组成的关节多属此类型。

二、微动关节

微动关节（Amphiarthrosis）的骨端有透明软骨板或纤维软骨盘，因此也叫软骨连接（Cartilaginous Joint）。可因发生、结构和功能的不同分为：①原发性软骨连接，即软骨结合（Synchondrosis），最常见于骨干与骨骺之间、椎体弓关节和其他颅骨之间；②继发性软骨连接，即联合（Symphysis），属纤维连接关节。但有时微动关节和不动关节并不能严格区分。

三、活动关节

活动关节（Diarthrosis），即滑膜关节（Synovial joint）是一种高度进化的关节。其特征是关节能大范围地、几乎是无摩擦力地活动。四肢大多数永久性关节是滑膜性的；相反，其它部位的关节很多是纤维性的或软骨性的。

（一）滑膜关节的分类

由于滑膜关节的结构多样，因此功能各异，从而可有单轴关节、双轴关节和多轴关

节运动。若按关节组合的复杂程度又可分为简单关节 (Simple Joint) (如掌指关节、指间关节等)、复杂关节 (Compound Joint) (如肘关节等) 和复合关节 (Complex Joint) (如膝关节)。若按形态分类, 则有平面关节 (Plane Joint)、屈戌关节 (Hinge Joint)、踝关节 (Condylar Joint)、鞍关节 (Saddle Joint)、车轴关节 (Pivot Joint)、杵臼关节 (Ball and Socket Joint) 及椭圆关节 (Ellipsoid Joint) 等。

(二) 滑膜关节的运动

维持关节稳定的主要因素有: ①关节面的相互吻合; ②关节周围肌肉的张力; ③关节内外的韧带; ④大气压, 由于关节腔内呈负压, 因此, 大气压必然对关节面的密切吻合起一定作用。一般将滑膜关节的运动分为以下三类: ①平移运动 (Gliding Movement): 是一种最简单的运动; ②成角运动 (Angular Movement): 是指构成关节的两骨夹角增减的一种运动; ③环转运动: 是指骨的近端在原地转动, 远端作圆周运动。

(三) 滑膜关节的主要结构

1. 关节面

关节面通常是一凸一凹, 互相匹配, 以求稳定。其关节面覆盖一层厚薄不等的软骨有利于运动。两个关节面之间仅仅是相触, 而不是连接。

2. 韧带和关节囊

关节囊及韧带是维持关节完整性的附加结构。大部分关节的关节囊分为内外两层, 外层为纤维层, 由致密结缔组织组成, 含有丰富的神经和血管; 内层为薄而软的滑膜层, 由疏松结缔组织构成。关节囊及其周围韧带的组织学形态、化学成分以及组织结构是一致的。主要是由平行的胶原纤维囊 (大部分为 I 型胶原) 组成。

3. 肌肉和肌腱

肌腱在骨骼和肌肉之间起桥梁作用。肌腱由纵向排列的 I 型胶原纤维束组成, 其间有细小的 II 型胶原纤维网、小血管及淋巴。附着于骨骼的肌腱是一个过渡的复合物, 它通过胶原纤维与纤维软骨混为一体, 然后纤维软骨又与骨溶为一体。许多能运动的肌腱鞘内衬有滑膜样的间充质细胞, 这些结构提供了肌腱的滑动功能。

4. 半月板

正常仅见于膝关节、颞下颌关节、远端桡尺关节等。其组织形态等同关节软骨。

5. 滑囊

滑囊是闭合囊, 可使一个组织在另一个组织上产生低摩擦力。滑囊衬里也有滑膜细胞样的间充质细胞。由于炎症或创伤, 深部滑囊常与关节相通, 如髂腰肌的滑囊与髋关节、肩峰下滑囊与盂肱关节、腓肠肌或半膜肌滑囊与膝关节相通。皮下滑囊很少通关节。滑囊液很少象关节液那样发生炎症反应, 其原因可能是滑囊内血管化程度较低所致。

6. 关节软骨和滑膜

见本章第二节和第五节。

(四) 各关节活动的正常范围

见表 2-1。

表 2-1

各关节正常的活动范围

部位	活动形式	活动度 (°)	部位	活动形式	活动度 (°)
2-5 指	近端指间关节屈曲	100	四趾	远端趾间关节屈曲	60
	远端指间关节屈曲	90		跖趾关节屈曲	40
拇指	掌指关节屈曲	90	大趾	近端趾间关节屈曲	35
	指间关节屈曲	80		趾间关节屈曲	90
	外展	70		跖趾关节伸展	70
	掌指关节屈曲	50		跖趾关节屈曲	45
腕	桡偏	20	前足	内翻	
	屈曲	80		外翻	15
	伸展	70	足后部 (腕下)	内翻	5
	尺偏	30		外翻	35
前臂	旋前	80	踝	跖屈	50
	旋后	80		背屈	20
肘	屈曲	150	膝	屈曲	135
	过伸	0		过伸	10
肩	屈曲	180	髋	屈曲	120
	外展	180		外旋	45
	外旋	90		内旋	45
	内旋	70		外展	45
颈椎	伸展	60	颈椎	伸展	30
	屈曲	45		内收	30
	伸展	45		旋转	60
				侧弯	45

关节的活动范围 (ROM) 分为主动活动范围和被动活动范围,前者是指让患者自己活动关节所查得的,后者则是检查者用外力活动病人肢体得到的。主动 ROM 是对整个运动系统协调性的衡量,如主动 ROM 小于被动 ROM,要怀疑是否存在肌无力、被动损伤或疼痛,如被动 ROM 减少时,则考虑是否有渗出、滑膜炎、关节面异常、疏松小体存在或关节囊及肌肉挛缩。在进行 ROM 时,要注意:①关节有无紧张感、活动之过程有无绞锁现象,是否有僵硬等;②必须严格操作,最好专人进行,以提高检查的精确度;③关节活动度有一定正常差异,宜作左右对比;④不宜在关节活动度锻炼之后进行检查;⑤关节的主动和被动活动范围明显不一致时,提示动力系统存在问题;⑥评定关节本身活动范围应以被动活动度为准。

(五) 滑膜关节的血液供应和神经支配

关节的血液供应来自经过关节附近的血管发出的关节支互相吻合形成的血管网,其分支分别供应关节各组织,所以滑膜的血管最为丰富,而关节软骨则无血液供应。支配关节的神经一部分来自外周神经固有的关节支,另一部分来自关节附近肌肉的神经肌支。

(六) 主要的活动关节

1. 手和腕关节

(1) 掌指关节 (Metacarpophalangeal Joint, MCP 关节): 为踝状结构,是手指的关键

性关节,具有屈伸、旋转和侧方活动功能。

(2) 近端指间关节 (Proximal Interphalangeal Joint, PIP 关节): 属于屈戌关节铰链类,只能作屈伸活动,但活动度较大,它与 MCP 关节的联合屈曲运动,可以轻而易举地使手指尖触及手掌而无需远节指间关节的协助,其功能远较远端指间关节 (Distal Interphalangeal Joint, DIP 关节) 重要。

(3) DIP 关节: 其关节囊周围的侧副韧带、掌板及关节背侧的伸指肌腱等可使关节具有良好的稳定性,也属于屈戌关节铰链类。

(4) 拇指: 拇指占全部手功能的一半以上,具有十分重要的地位,具有捏、提、抓、捻的功能,与其他手指关节相似,拇指滑膜和腱鞘亦是类风湿关节炎常常累及的部位,并且由于日常生活中拇指功能活动范围较大,经常受到各种方向的应力作用,故 RA 患者拇指畸形的发生率较高。

(5) 腕关节: 腕关节为双轴关节,由桡腕关节、腕骨间关节和下桡关节组成,具有屈伸和桡、尺偏功能,所有运动中心集中于头状骨。腕骨排列成 3 个纵列,近侧腕骨活动较大,远侧较稳固,桡侧有舟骨和大小多角骨,主要与拇指和食指的抓握和准确握持有关;中央由月骨和头状骨组成,与屈伸有关,是腕不稳定的部位,其功能对腕其他部位的位置和功能影响甚大;尺侧由三角骨和杓骨构成,前臂旋转经此轴延展到腕。腕骨间借助韧带彼此紧密相连,其中尤以舟月韧带最为重要。腕关节的稳定性直接影响到手部力量和功能的发挥。

2. 肘关节

肘关节主要是协助腕关节及手活动,使双手能发挥最大的功能,并起杠杆作用,以减轻肩关节负担。与下肢负重关节相比,主要表现为张应力和扭转应力,而不是压力。肘关节有肱骨下端及尺、桡两骨上端组成,包括肱尺关节、尺桡近端关节及肱桡关节,前两者主要参与肘关节的屈伸和旋转功能,由一共同的关节腔相连,肱桡关节与前臂部分旋转功能有关。因此,肘关节既是肱骨滑车和尺骨滑车切迹组成铰链式关节,又能提供前者旋前和旋后的活动。正常肘关节依靠关节本身铰合紧密的解剖结构及周围关节囊韧带、肌肉而具有良好的稳定性,其中肘关节内侧前韧带的完整性尤为重要,它可吸收肘关节的大部分扭转应力,在日常生活中,起肘关节的稳定性支点作用。

3. 肩关节

广义的肩关节应包括盂肱关节、肩锁关节、肩胛关节和胸锁关节,一般情况下,所谓的肩关节是指盂肱关节而言。盂肱关节是人体最大的球臼关节,手功能的正常发挥必须依赖于肩关节的正常活动,肘关节的作用相对较小,因此,肩关节可以看作是手活动的结果,肩关节的功能正常发挥对上肢的影响很大。RA 患者肩关节发病率在各关节中居第 7 或第 8 位,约占 60%,一般情况下,如肱骨头形状完好,疼痛多来自肩锁关节或肩峰下区,反之,则多来自盂肱关节。

4. 踝和足关节

(1) 前足关节: 前足由 5 根跖骨和 14 根趾骨组成。跖骨参与构成足纵、横弓。跖骨头的解剖变异甚大,大部分第二跖骨头超过第一、第三跖骨头,表现为 $2>1>3>4>5$ 或者 $1=3>4>5$, 5 个跖趾关节没有共同的运动轴。不论跖趾关节运动轴方向如何,第二

跖骨头在整个站立相一直受到应压力作用,第二、三跖骨与其周围坚强的韧带、肌腱一道构成前足运动中心,有良好的稳定性。其韧带主要位于跖面,防止第二、三跖骨背屈,由于第四、五跖骨活动性较大,易向背侧移位,因此,在拇外翻等病变时,局部应力常转移至第二、三跖骨头处,造成局部应力集中。侧软组织在长期异常应力作用下,可出现痛性胼胝。

(2) 后足关节:后足由距骨、跟骨、舟骨、桡骨和骰骨组成,并构成距下关节、距周关节及跟骰关节,后两者又合成为跗中关节。足部有内外两纵弓,其中内纵弓由跟骨、距骨、舟骨及3个楔骨组成。距舟关节是内纵弓最重要的关节,它的破坏将使足纵弓塌陷,出现平足及旋前畸形。跟舟韧带和跟腱膜对保持纵弓也起着重要作用。距下关节由三个关节面组成,它们在功能上绕同一单轴运动,类似一斜铰链,且有旋前、外展、伸直或旋后、内收、屈曲功能。跗中关节主要是配合距下关节的活动,当足外翻时,此两关节的运动轴相互平行,较易活动,使足部更具有柔软性,但不稳定。当足跟部内翻位时,此两关节的运动轴不再平行,但足部稳定性增加。

(3) 踝关节:踝关节为铰链结构,是身体主要的负重关节之一,活动只限于前后方向,活动度小于其他负重关节而稳定性极为重要,附近多为韧带而无弹性的肌肉。踝关节即使强直,屈伸活动完全丧失,但只要是在功能位,且足其他部位畸形不明显,经过锻炼其步态可近于正常人,并能参加各种劳动。

5. 膝关节

膝关节是人体最大的关节,可以简单地看成一个铰链式关节,它由3个室组成,即内侧胫骨关节室,外侧胫骨关节室和髌骨关节室,该关节是RA常累及的关节。

6. 髋关节

髋关节是一圆形球臼关节,包括圆形股骨头及杯状臼,由关节孟唇的纤维软骨缘、致密关节囊和关节周围韧带加固其稳定性。

(宋光民 肖东杰)

第二节 关节软骨

软骨细胞的基本特征在于它能合成和分泌软骨特有的胶原和蛋白多糖,以构成软骨基质。

一、软骨的结构

软骨覆盖在关节面上,不会骨化。软骨由软骨细胞和软骨基质构成。软骨细胞合成分泌基质。基质主要由Ⅰ型胶原、蛋白多糖和水组成。基质成分的结构特点使关节软骨具有一定的硬度和弹性。因此,关节软骨不但可以承受巨大的负荷和摩擦,而且还可以缓冲冲击和震荡,压力消失后又可恢复原状。在软骨的浅层,软骨细胞是扁平的,是承受关节中最强的切变力、压力和张力的部分,此层富含小蛋白多糖,而大蛋白聚糖素(Aggregan)的含量最少;内层含有十分丰富的细胞外基质;深层的软骨细胞都聚合成团。软骨中的细胞密度随深度逐渐降低。

二、软骨细胞及基质

(一) 软骨细胞

透明软骨细胞合成和分泌Ⅱ型胶原和聚合素,这种软骨以关节软骨为代表;弹性软骨细胞还能合成和分泌弹性蛋白以增加基质的变形能力,此型以会厌软骨为代表;纤维软骨细胞的特征是合成和分泌Ⅰ型胶原,韧带、半月板和椎间盘中的纤维都属于纤维软骨。上述三种软骨一旦形成,一般能终生存在于人体内。另外一种与上述三种不同的软骨细胞即肥大软骨细胞(Hypertrophic Chondrocyte),其特征是合成并分泌X型胶原,因为其它软骨均无合成X型胶原的能力。关节软骨和成软骨细胞(Chondroblast)都具有转变为肥大软骨细胞的潜能,它是软骨钙化的主要细胞。

(二) 软骨基质

软骨细胞合成和分泌软骨基质,并主要以糖酵解方式获得能量。在软骨基质成分中水含量为65%~80%,Ⅱ型胶原占软骨湿重的15%~25%,干重的50%。

1. 胶原

胶原是软骨的支架结构,主要由Ⅱ,Ⅷ和Ⅹ型胶原构成。

2. 蛋白多糖

软骨中主要的蛋白多糖(Proteoglycan, PG)是聚合素,聚合素由核心蛋白(Core Protein)、硫酸角质素(Keratan Sulphate, KS)、硫酸软骨素(Chondroitin Sulphate, CS)和少量的寡糖侧链构成。另外,还有双糖素(Biglycan)、修饰素(Decorin)和纤维调节素(Fibromodulin)等蛋白多糖。

三、关节软骨的营养

关节软骨是无血管、无淋巴管及神经的组织,其营养来源于:①软骨下骨组织的血管穿入钙化层供应该层营养;②软骨周围的滑膜血管;③滑液:主要功能之一是为软骨提供养分,滑液借渗透作用进入软骨。

(孙竹平 肖东杰)

第三节 软骨的代谢

软骨的合成和降解受到多种化学成分、力学及免疫学等因素的影响。当关节软骨受到不利的刺激,致使降解大于合成时,软骨遭到破坏,而发生关节炎。

一、关节软骨合成的调节

促进基质合成的有:转化生长因子(Transforming Growth Factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)、成骨蛋白(OP)等因子;抑制基质合成的有白细胞介素-1 (Interleukin-1)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素(γ -Interferon, IFN- γ)、治疗量的激素和树脂样物质等;促进基质降解的有:IL-1,

TNF- α , IL-1+bFGF 等;抑制基质降解的有:治疗量的激素、IFN- γ , IL-1+TGF- β , IL-6 和 TGF- β 等。在关节炎中,IL-1, TNF 和 IFN 被释放后,首先抑制软骨基质的合成,随着浓度的增高而引发基质的降解。在软骨的代谢中,IGF-1, TGF- β , b-FGF 是最为重要的软骨合成因子,而 IL-1 和 IFN- α 是起主要抑制软骨合成的细胞因子(见表 2—2)。

表 2—2 关节软骨合成调节的因素

种类/名称	软骨合成与分泌	作 用
TGF- β	软骨细胞能合成 TGF- β 的 1-4 型异形体	增加软骨细胞蛋白的合成,减少蛋白多糖的降解,也可刺激胶原的合成,抑制 IL-1 对基质的降解作用
IGF-1	软骨细胞能合成和分泌 IGF-1, 其表面存在 IGF-1 受体	促进软骨合成,并减少其降解,在关节滑膜液中,是刺激蛋白多糖合成的主要物质。关节炎时的软骨对 IGF-1 的反应性下降,可促进软骨的降解
bFGF		诱导 TGF- β 的产生,刺激软骨细胞的复制,与 TGF 和 IGF-1 有协同作用,促进 IL-1 诱导软骨细胞释放蛋白酶
IGF- I	软骨表面存在 IGF- I 受体	能刺激 DNA, RNA 和蛋白多糖的合成,但作用远弱于 IGF-1
生长激素		增加 IGF-1 的合成,而 IGF-1 又介导了生长激素的促生长作用
酸性成纤维细胞生长因子 (Acid fibroblast Growth Factor, aFGF)		存在软骨细胞内,与 c-fos 表达及单核细胞浸润有关,有刺激软骨增大作用
IL-1		减少蛋白多糖和胶原的合成,诱导金属蛋白酶的合成和释放,而致基质降解。抑制软骨细胞的增生,诱导软骨细胞产生 IL-6,诱导蛋白酶的产生
TNF- α		抑制蛋白多糖和 I 型胶原的合成,作用弱于 IL-1,与 IL-1 有协同作用,诱导蛋白酶的产生
IFN- γ		抑制 II 型胶原、蛋白多糖的合成,抑制软骨细胞的增殖
OP		促进细胞增生及胶原合成

二、关节软骨降解的调节

关节软骨基质在细胞外的降解过程主要是由软骨细胞释放的蛋白酶介导的,受细胞因子、蛋白酶和蛋白酶抑制物三者相互作用的调节。基质分子降解后产生的主要片段有的仍留在基质内,有的被软骨细胞吞噬,有的进入滑膜液,滑膜液中的蛋白多糖可被滑膜细胞吞噬,进入淋巴和血管。因此,通过关节液或血液中软骨降解产物的浓度,尤其是比较特异的特殊产物的测定,可为临床诊断提供帮助。另外,胶原的降解也有类似的情况。能降解软骨基质的蛋白酶见表 2—3 所示。

表 2-3

降解软骨基质的蛋白酶

种类/名称	自然激活剂	软骨中的底物	理想 pH	抑制剂
金属蛋白酶				
间质溶素-1 (MMP-3)	纤溶酶	聚合素, 纤连蛋白 I, II 和 XI 型胶原, 前胶原, 连接蛋白, 修饰素, 弹性蛋白	4.0~8.0	TIMP
间质溶素-2 (MMP-3)	纤连蛋白		4.0~8.0	TIMP
胶原酶 (MMP-1)	间质溶素, 纤溶酶, 激肽释放酶, 组织溶酶蛋白 β	I 和 X 型胶原, 变性 I 型胶原, 聚合素	中性	TIMP
明胶酶	纤溶酶	变性的 I, XI 和 X 型	中性	TIMP
72KD (MMP-2)	(MMP-2) 胶原			
92KD (MMP-9)				
天冬氨酸蛋白酶				
组织蛋白酶 D	无	聚合素, 变性的 I 型胶原	3.0~6.0	α_2 -巨球蛋白
半胱氨酸蛋白酶				
组织蛋白酶 B	无	前胶原酶, I 型胶原, 连接蛋白	5.0~6.5	Cystatins
组织蛋白酶 L	无	连接蛋白, 弹性蛋白, I 型胶原, 聚合素	4.0~6.5	Cystatins
丝氨酸蛋白酶				
纤溶酶	纤溶酶原激活物	金属蛋白酶	中性	α_2 -抗纤溶酶
组织纤溶酶	前纤溶酶	纤溶酶原	中性	蛋白酶 Nexin 1
原激活物	原激活物			PAI-1
弹性蛋白酶	无	前纤溶酶原, I, II, IX, X, XI 型胶原, 聚合素, 弹性蛋白	中性	α_1 -PI
组织蛋白酶 G	无	TIMP, 聚合素, I 型胶原	中性	α_1 -PI

注: PAI: 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1); TIMP: 组织金属蛋白酶抑制剂 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase); MMP-3: 金属蛋白酶-3, 又称 Stromelysin。

IL-1 和 TNF- α 可能是引起软骨基质降解、软骨细胞合成和分泌蛋白酶的主要诱发因素。TNF- α 能刺激纤溶酶原激活物的合成, 从而增加纤溶酶原的激活, 导致金属蛋白酶活性的提高, 引起基质的降解。来自单核和巨噬细胞的 IL-1 能诱导金属蛋白酶的基因表达, 增加金属蛋白酶的合成和分泌。

TGF- β 和 IFN- γ 能调节 IL-1 和 TNF- α 的作用。TGF- β 能下调 IL-1 受体, 故能抑制 IL-1 诱发的金属蛋白酶基因的表达。TGF- β 是 RA 等关节炎症的主要产物。IFN- γ 能下调胶原酶和其他金属蛋白酶的转录, 它也是关节炎中 T 细胞的主要产物。故在关节炎中, IL-1, TNF- α 和 TGF- β , IFN- γ 之间的平衡可能决定着疾病的发展方向。