

# 分子风湿病学

MOLECULAR RHEUMATOLOGY

孙凌云 编著

内蒙古人民出版社

# 分子风湿病学

MOLECULAR RHEUMATOLOGY

孙凌云 编 著

内蒙古人民出版社

1997·呼和浩特

---

**分子风湿病学**  
**MOLECULAR RHEUMATOLOGY**

孙凌云 编著

\*

内蒙古人民出版社出版发行

(呼和浩特市新城西街 20 号)

内蒙古新华印刷厂科技分厂印刷

开本: 850×1168 1/32 印张: 16.5 字数: 380 千

1997 年 6 月第一版 1997 年 6 月第 1 次印刷

印数: 1—2000 册

ISBN7-204-03301-9/R·83 定价: 23.00 元

---

## 内容提要

本书是一本有关风湿病学基础和临床的专著。作者参阅综合了国内外大量的资料,详细介绍了细胞因子、急性时相反应蛋白、风湿病自身抗体、补体、细胞粘附分子的结构特性和生物学作用,并紧密结合临床,阐述了这些分子在部分风湿病中的发病机制,最后一章还介绍了风湿病的遗传易感标志和免疫治疗的进展。本书内容反映了国内外在风湿病学研究领域中的最新成果。可供免疫学、血液学、细胞学、分子生物学、肿瘤学、检验学等有关的工作者、大专院校师生、各科临床医师参阅。

---

## PREFACE

In spite of the fact that the rheumatic complains are an ancestral experience, it is only over the past 20 years that important advancement in basic sciences has provided a scientific background for rheumatology. This can explain why this speciality is currently defined as "a young speciality". The phenomenal progress of the pathophysiology, allowed us to move from a generic and almost approximate definition to a precise identification of the diseases and their subsets.

From a practical point of view, the diagnosis of rheumatic diseases is a problem-solving process based firstly on data derived from the careful patient's history and physical findings on examination. The full knowledge of the natural history of each rheumatologic syndrome is another important point to corroborate the diagnosis along with the time. However, to define these diseases is more and more necessary to utilize diagnostic techniques of increasing size and complexity.

Among these techniques, laboratory investigations certainly play a critical role that further provide useful pathogenetic information. Many rheumatic diseases are thought to be the result of derangement of the immune system via abnormalities of cellular and humoral immunity. A considerable amount of effort has been and is

---

being devoted to the development of laboratory measures of these processes. Highly sophisticated techniques provided the careful study of specific cellular functions and their roles in controlling the immune response. These studies will allow not only improved understanding of the structure and function of specific mediators, but also the bases for future therapy including new biological treatment of these diseases. In such a rapid evolving field of science, it is really difficult to give a complete and exhaustive view of the problems.

Doctor Sun Ling-Yun dedicated one year of his life to search thoroughly, together with his Italian colleagues, some of the most important new developments of specific insight in these subjects. He collected his experience in a concise and informative presentation covering some important issues. Having personal experience of his ability to synthesize in a clinical fashion the problems, I am deeply convinced that this book may be of great utility and easy to read.

This book reviews updated topics related to the immunology and the pathogenesis of various rheumatic diseases, in which there have been new developments of particular interest to physicians caring for these diseases. One of the goal is to include a spectrum of information necessary for the understanding, differential diagnosis, and modern treatment of the rheumatic patients. This led to the inclusion of chapters dedicated to the scientific basis of rheumatic diseases, to the diagnostic tests utilized in the patient's evaluation, and to the new therapeutic strategies.

Doctor Sun's clear descriptions represent highlights of research and understanding in the field of clinical rheumatology or basic immunology. I hope that this volume will be appreciated by the readers and stimulates Chinese rheumatologists for further studies on im-

---

immune system roles playing. in rheumatic diseases. I am sure that it will bring about exciting and promising encouragement to the readers in this challenging field.

**Francesco Trotta**

**Professor and Head of Rheumatologic Division**

**Ospedale S. Anna, Ferrara**

**General Secretary of the Italian Society for Rheumatology**

---

## 序

不管风湿病的陈述是一传统古老的经历事实，然而仅在过去的二十多年里基础学科的进展为风湿病学提供了科学的背景。这能解释现今为何将这个学科称为“一年轻的学科”。病理生理学方面的现象进展允许我们对这些疾病和疾病类型从一般的和几乎相近的定义转变到确切的认识。

从实用的角度出发，风湿病的诊断首先是建立在来自病人详细的病史和检查的体征基础上的一个解决问题的过程。每一种风湿病自然病史的全部知识和时间是证实诊断是否正确的另一重要之处。但是，为了确定这些疾病，越来越需要利用日益增长的复杂的诊断手段。

在这些诊断技术中，实验室检查在提供有用的发病信息方面当然起了关键的作用。许多风湿病是由于细胞和体液免疫异常造成免疫系统紊乱导致的结果。我们已经而且还将为致力于发展这些免疫异常过程中的实验检测付出相当大的努力。高深的技术为特异的细胞功能和它们在控制免疫反应中的作用提供了细致的研究。这些研究不仅增加了对特异性介质的结构和功能的了解，而且也将来治疗这些疾病包括新的生物治疗打下了基础。在如此飞速进展的这一科学领域，确实很难对这些问题提出完整和详尽的看法。

孙凌云医师利用一年的时间，和意大利同道们一起查阅了学科动向方面一些非常重要的最新进展，他简洁收集了覆盖上述问题的大量资料，凭着我对他临床上综合能力的了解，我深信这本书或许有很大的用处且易读。

该书回顾了当今多种风湿病有关的免疫及发病机制，书中有



对关心风湿病的内科医生特别感兴趣的新进展。由于本书的目的之一就是要概括一系列有助于对风湿病的认识、鉴别诊断和现代治疗的信息，所以也就引导了书中的章节致力于阐述风湿病的基础、评价患者病情利用的诊断试验和新的治疗对策。

孙医师清楚的描述体现了临床风湿病或基础免疫学领域研究中所知的精华。我希望本书被读者欣赏和激励中国的风湿病学者进一步探讨免疫系统在风湿病中发挥的作用。我敢肯定她将给读者在这一富有挑战的领域带来令人振奋和希望的鼓舞。

**意大利风湿病学会秘书长**

**Francesco Trotta 教授**

## 前 言

当今医学的迅速发展和更新令人吃惊,风湿病学也不例外。分子生物学高新技术的应用使风湿病学领域的研究如虎添翼。风湿病学说她古老是由于其有悠久的历史,说她新兴是由于近十多年来的研究成果使人耳目一新。无论从发病机制还是临床生物学治疗的探讨都在细胞和基因水平上全面展开。

细胞因子的研究始于七十年代,到八十年代初,就初步揭示了白细胞介素 1 在类风湿性关节炎发病中的一些作用。迄今,新的细胞因子层出不穷,它们在各种风湿性疾病中的免疫调节作用逐步将原形必露。风湿病中细胞粘附分子的研究是九十年代盛开的又一枝独秀,免疫性炎症的介导、发生、发展除了和抗原抗体复合物、细胞因子、补体等有关外,与粘附分子也不无关系。它们在免疫网络中相互作用、相互制约调节着免疫反应。如何从这些介质着手打断炎症的发生发展从而控制病变是风湿病学和免疫学者所要解决的难题。面对风湿病学突飞猛进的发展,不要说对一般医生来说,即使是风湿病专科医生也难以面面俱到,有“一日不见,如隔三秋”之感。基于上述原因,迫使作者横下心来,撰写有关这方面的专著,但深感力不从心,不能胜任。有幸获得国外学习的机会,如鱼得水,历时一年,完成拙作。

本书共分 16 章,基础和临床紧密结合,在编写中作者力求既要克服片面强调基础研究对临床医生带来的枯燥无味,又要避免着重临床而对基础研究轻描淡写的做法。本书从分子水平上讨论了细胞因子、粘附分子、自身抗体、补体等多种介质在常见风湿病中的变化作用,每章后引有原始文献,虽觉冗长,为读者查阅

方便。

特别感谢导师意大利风湿病学会秘书长、费拉拉大学风湿病科主任 F·Trotta 教授慷慨提供了大量最新的资料,提出了许多宝贵的意见并亲笔作序,而且生活上也给予了无微不至的关怀,使本书得以顺利完成。M·Govoni, G·menegale, G·Bazzanini 等博士不惜大力支持, L·Nunzi, S·Manicardi, F·Tamizari 女士也给予了热情帮助。另外, 葛民泽 教授和张杏书教授在我的工作成长中也倾注了大量心血,在此一并致谢。

由于作者水平有限,书中错误难免,谨请老一辈风湿病学专家和同道不吝批评指教,不胜感谢!

孙凌云

1996 年 9 月于南京

## 目 录

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| <b>第一章 细胞因子</b> .....       | (1)   |
| 第一节 细胞因子概况.....             | (2)   |
| 第二节 IL-1 .....              | (5)   |
| 第三节 IL-2 .....              | (15)  |
| 第四节 IL-3 .....              | (19)  |
| 第五节 IL-4 .....              | (20)  |
| 第六节 IL-5 .....              | (22)  |
| 第七节 IL-6 .....              | (24)  |
| 第八节 IL-7 .....              | (26)  |
| 第九节 IL-8 .....              | (28)  |
| 第十节 IL-9 .....              | (30)  |
| 第十一节 IL-10 .....            | (32)  |
| 第十二节 IL-11 .....            | (36)  |
| 第十三节 IL-12 .....            | (38)  |
| 第十四节 IL-13 .....            | (40)  |
| 第十五节 IFN .....              | (45)  |
| 第十六节 TNF .....              | (51)  |
| 第十七节 LT .....               | (56)  |
| 第十八节 CSF .....              | (57)  |
| <b>第二章 细胞因子与风湿性疾病</b> ..... | (83)  |
| 第一节 细胞因子与系统性红斑狼疮 .....      | (83)  |
| 第二节 细胞因子与类风湿性关节炎 .....      | (91)  |
| 第三节 细胞因子与干燥综合征.....         | (102) |
| 第四节 细胞因子与硬皮病.....           | (105) |

|            |                      |              |
|------------|----------------------|--------------|
| 第五节        | 细胞因子与肌炎·····         | (110)        |
| 第六节        | 细胞因子与其他风湿性疾病·····    | (113)        |
| 第七节        | 药物对细胞因子的影响·····      | (117)        |
| <b>第三章</b> | <b>急性时相反应·····</b>   | <b>(149)</b> |
| 第一节        | 急性时相蛋白·····          | (150)        |
| 第二节        | 急性时相蛋白合成的调节·····     | (153)        |
| 第三节        | 急性时相反应常用监测指标·····    | (159)        |
| 第四节        | 急性时相反应的其他现象·····     | (164)        |
| 第五节        | 急性时相反应的转归·····       | (166)        |
| 第六节        | 急性时相反应与临床·····       | (167)        |
| <b>第四章</b> | <b>抗核抗体·····</b>     | <b>(185)</b> |
| 第一节        | 抗 snRNPs 抗体 ·····    | (185)        |
| 第二节        | 抗 Ro 抗体 ·····        | (192)        |
| 第三节        | 抗 La 抗体 ·····        | (197)        |
| 第四节        | 抗 DNA 抗体 ·····       | (203)        |
| 第五节        | 抗核糖核蛋白体抗体·····       | (209)        |
| 第六节        | 抗组蛋白抗体·····          | (213)        |
| 第七节        | 抗 Ku 抗体 ·····        | (221)        |
| 第八节        | 抗氨酰-tRNA 合成酶抗体 ····· | (226)        |
| 第九节        | 抗着丝点抗体·····          | (232)        |
| 第十节        | 抗 Scl-70 抗体 ·····    | (236)        |
| 第十一节       | 其他抗核抗体·····          | (238)        |
| <b>第五章</b> | <b>抗磷脂抗体·····</b>    | <b>(285)</b> |
| 第一节        | 狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体·····    | (285)        |
| 第二节        | 抗磷脂抗体的致病机制·····      | (291)        |
| 第三节        | 抗磷脂抗体的临床意义·····      | (294)        |
| <b>第六章</b> | <b>抗淋巴细胞抗体·····</b>  | <b>(312)</b> |
| 第一节        | 抗淋巴细胞抗体的一般特性·····    | (313)        |

---

|             |                                |              |
|-------------|--------------------------------|--------------|
| 第二节         | 抗淋巴细胞抗体的细胞特异性·····             | (315)        |
| 第三节         | 抗淋巴细胞抗体的临床意义·····              | (318)        |
| <b>第七章</b>  | <b>抗神经元抗体·····</b>             | <b>(327)</b> |
| 第一节         | 抗神经元抗体的特性·····                 | (328)        |
| 第二节         | 抗神经元抗体的临床意义·····               | (331)        |
| 第三节         | 抗神经髓鞘脂抗体·····                  | (333)        |
| <b>第八章</b>  | <b>抗中性粒细胞胞浆抗体·····</b>         | <b>(340)</b> |
| 第一节         | ANCA 抗原·····                   | (340)        |
| 第二节         | ANCA 特性·····                   | (341)        |
| 第三节         | ANCA 的临床意义·····                | (342)        |
| <b>第九章</b>  | <b>抗内皮细胞抗体·····</b>            | <b>(349)</b> |
| 第一节         | AECA 抗原·····                   | (349)        |
| 第二节         | AECA 特性·····                   | (350)        |
| 第三节         | 内皮细胞的损伤机制·····                 | (351)        |
| 第四节         | AECA 的临床意义·····                | (351)        |
| <b>第十章</b>  | <b>抗血小板抗体·····</b>             | <b>(356)</b> |
| 第一节         | 抗血小板抗体的特性·····                 | (356)        |
| 第二节         | 抗血小板抗体和抗磷脂抗体·····              | (358)        |
| 第三节         | 抗血小板抗体的检测和意义·····              | (359)        |
| <b>第十一章</b> | <b>抗红细胞抗体·····</b>             | <b>(365)</b> |
| 第一节         | 抗红细胞抗体的特性·····                 | (365)        |
| 第二节         | 抗红细胞抗体的作用机制·····               | (367)        |
| 第三节         | 抗红细胞抗体的临床意义·····               | (368)        |
| <b>第十二章</b> | <b>类风湿因子·····</b>              | <b>(373)</b> |
| 第一节         | RF <sub>s</sub> 的检测和抗体的性质····· | (373)        |
| 第二节         | RF <sub>s</sub> 的作用·····       | (374)        |
| 第三节         | RF <sub>s</sub> 的临床意义·····     | (375)        |
| <b>第十三章</b> | <b>抗线粒体抗体·····</b>             | <b>(387)</b> |

---

|             |                            |              |
|-------------|----------------------------|--------------|
| 第一节         | 抗线粒体抗体和抗原·····             | (387)        |
| 第二节         | 抗体的测定和临床意义·····            | (388)        |
| <b>第十四章</b> | <b>补体系统·····</b>           | <b>(394)</b> |
| 第一节         | 补体成份·····                  | (395)        |
| 第二节         | 补体的活化·····                 | (401)        |
| 第三节         | 补体的生物学作用·····              | (409)        |
| 第四节         | 补体的受体·····                 | (411)        |
| 第五节         | 补体的遗传学·····                | (416)        |
| 第六节         | 补体的测定·····                 | (419)        |
| 第七节         | SLE 和补体·····               | (420)        |
| 第八节         | 补体和其他风湿性疾病·····            | (430)        |
| 第九节         | 补体受体和风湿性疾病·····            | (433)        |
| 第十节         | 补体和感染·····                 | (435)        |
| <b>第十五章</b> | <b>粘附分子和风湿性疾病·····</b>     | <b>(457)</b> |
| 第一节         | 粘附分子概况·····                | (457)        |
| 第二节         | 整合素超家族·····                | (459)        |
| 第三节         | 选择素超家族·····                | (465)        |
| 第四节         | 免疫球蛋白超家族·····              | (467)        |
| 第五节         | 粘附分子和炎症·····               | (474)        |
| 第六节         | 风湿性疾病和细胞粘附分子·····          | (480)        |
| 第七节         | 药物对细胞粘附分子的影响·····          | (485)        |
| 第八节         | 粘附分子相关的治疗途径探讨·····         | (489)        |
| <b>第十六章</b> | <b>风湿性疾病的遗传学和免疫治疗·····</b> | <b>(503)</b> |
| 第一节         | 风湿病的遗传易感标志·····            | (503)        |
| 第二节         | 免疫治疗的临床应用进展·····           | (507)        |

## 第一章 细胞因子

细胞因子 (Cytokines) 是生物反应过程中产生的有效的多功能介质, 淋巴细胞及其他细胞能分泌多种细胞因子, 包括白细胞介素 (Interleukins, ILs)、集落刺激因子 (colony-stimulating factor CSF)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)、干扰素 (Interferon, IFN) 等等。这些细胞因子作用于免疫系统, 在诱导自身免疫反应中起了介导作用。七十年代之前细胞因子的研究大多建立在感染性病变或抗原诱导的自身免疫反应的基础上, 发现了抗病毒作用的干扰素、巨噬细胞活化因子、致热原。七十年代的研究包括一些细胞因子的纯化和性质分析及特异性中和抗血清制备, 在这一时期也开始对各种细胞因子介导的作用进行探讨。如 T 细胞产生的  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 对巨噬细胞功能的影响, 细菌感染产生的内源性致热原 IL-1, 它同时也是胸腺细胞增殖的辅助刺激因子; 细胞因子主要由白细胞产生和作用于另外的白细胞的假说也是在这一时期提出的。然而, 七十年代由于研究方法的局限, 得到的细胞因子不纯, 抗细胞因子抗体特异性差, 给同一细胞因子不同活性成分的鉴定也带来了困难。八十年代至今, 细胞因子的研究突飞猛进, 分子克隆表达技术解决了以往许多棘手的难题, 单一细胞因子和高度特异性的抗细胞因子单克隆抗体的获得, 为不同种细胞因子结构和特性的鉴定提供了方便。新的细胞因子不断发现, 同时也揭示了以前发现的一些细胞因子的未知性质。目前, 细胞因子的研究仍存在着挑战, 首先是已知的细胞因子的作用大



多来自于体外研究结果,对某一特定的细胞因子,哪些生物学活性在体内起着重要的作用及在特定的免疫反应中哪些活性是必需的所知甚少;其次是重组细胞因子和特异性拮抗剂在多种疾病中对免疫和炎症反应的作用修饰研究,最终为临床应用。随着重组细胞因子、特异性细胞因子拮抗剂、转基因动物细胞因子基因的表达以及通过基因敲空技术(gene knockout)造成动物特异细胞因子基因的缺失等不断深入的研究,有望解决上述问题。

自身免疫病的发生机制涉及到“自身耐受”丧失、T细胞的自身活化、细胞主要组织相容性复合体(MHC)Ⅰ类和Ⅱ类抗原的异常表达、T细胞介导的细胞毒效应等。细胞因子直接参与了这些免疫反应的调节。在不同的免疫性疾病中,参与反应的细胞因子和细胞因子所起的作用也不同。细胞因子在风湿性疾病中的作用近年来的研究十分活跃,如已知的IL-1, IL-6与类风湿性关节炎(RA)关节的炎症相关,一些细胞因子也进入临床试验性治疗阶段,如IFN- $\gamma$ 用于RA治疗,CSF用于各种原因所致的白细胞减少症, TNF用于肿瘤的治疗等。

## 第一节 细胞因子概况

**一、细胞因子的来源** 细胞因子不同于免疫反应中的其他介质、免疫球蛋白,往往很低浓度下就能发挥作用。它们也不同于激素在局部组织中的作用如神经递质。细胞因子不象这些递质先合成后等待释放,而是刺激后在体内从头合成释放。T细胞和单核-巨噬细胞是细胞因子产生的主要场所,其他一些细胞如角化细胞、滑膜细胞等也能产生细胞因子,一种刺激既可导致一种细胞产生多种细胞因子,也可诱导多种细胞释放同一种或几种细胞因子。细胞因子的来源见表1-1。