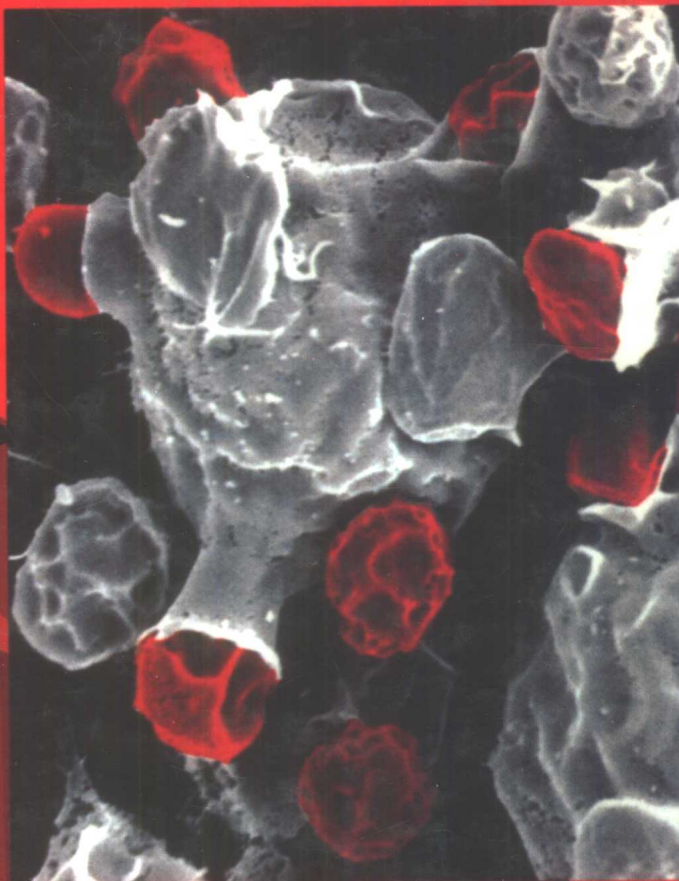




# 风湿免疫性疾病 及其肾脏表现

主编 赵学智

Fengshi Mianyixing Jibing Jiqi Shenzang Biaoxi



复旦大学出版社

# 风湿免疫性疾病 及其肾脏表现

顾问 梅长林

主编 赵学智

副主编 张黎明

编写人员 (按姓氏笔画排序)

毛志国 孙琳琳 李琳 吴玉梅

吴俊 沈学飞 张玉强 张树忠

张殿勇 张维莉 张黎明 范列英

郝胜强 周玉坤 赵学智 赵海丹

涂成钢

复旦大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

风湿免疫性疾病及其肾脏表现/赵学智主编. —上海:  
复旦大学出版社, 2002. 10

ISBN 7-309-03290-X

I. 风… II. 赵… III. 风湿病-研究 IV. R593.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 053802 号

---

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 邮编: 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65642892(编辑部)

fupnet@fudanpress.com

http://www.fudanpress.com

经销 新华书店上海发行所

印刷 上海第二教育学院印刷厂

开本 850×1168 1/32

印张 13.25

字数 344 千

版次 2002 年 10 月第一版 2002 年 10 月第一次印刷

印数 1-2 500

定价 28.00 元

---

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

推動科技出版事業  
提高學術研究水平

為「上海科技志著出版資金」題

徐匡迪

二〇〇〇年十月十日

# 出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

## 前 言

随着对疾病认识的逐步深入,新的诊断方法、新的治疗药物不断问世,对风湿免疫性疾病的研究近几年来得到了迅速发展,该类疾病的诊断符合率和治疗效果大大提高,极大地缓解了广大风湿病患者的痛苦。由于风湿免疫性疾病是一种全身性疾病,因此许多患者死于疾病所影响的脏器损害,尤其是肾脏损害。提高对风湿免疫性疾病肾脏损害特点的认识,对进一步提高该类疾病的治疗水平是十分有益的。

众所周知,肾脏是人体代谢废物的排泄器官,加之血流十分丰富,肾脏易受体内有毒物质的损害和免疫性损伤,会发生各种病理改变直至出现终末期肾功能衰竭,重者影响患者的生命。风湿免疫性疾病的诊断和治疗涉及多个学科,通常每个学科仅对疾病影响到该专业所研究的器官感兴趣并有所认识,而缺乏对疾病整体上的把握,因此风湿免疫科或相关学科的医生有必要了解该病影响到肾脏时的发病机制、临床表现、病理改变、临床治疗及预后。这对正确而又全面地治疗该类疾病将大有裨益。

迄今为止,国内尚无关于风湿免疫性疾病、尤其是肾脏方面表现的专著,除系统性红斑狼疮外,对其他风湿免疫性疾病肾脏表现方面的文献、尤其是肾脏病理方面的文献较为匮乏,且不够系统全面。本书由中国人民解放

军第二军医大学长征医院肾脏科、风湿科医师参考国内外最新文献并结合各自的临床经验编写而成,对常见影响肾脏的风湿免疫性疾病的发病机制、临床表现、病理改变、临床治疗及预后进行了较为系统的论述,是肾脏科、风湿科及其他相关学科医生的实用参考书,也可作为有志成为肾脏科、风湿科医生的医学生、研究生的课外学习书籍。

本书在编写过程中得到许多专家的指点和鼓励,在此表示感谢。由于时间仓促,各编者的写作风格迥异,难免有不当之处,衷心希望各位专家和同道们给予指出和斧正,我们将不胜感谢。本书的文稿打印得到宋吉同志的大力协助,在此一并表示感谢。

赵学智  
2002年8月

# 目 录

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第一章 风湿性疾病的免疫学基础.....         | 1   |
| 第一节 免疫细胞.....                | 2   |
| 第二节 细胞因子与风湿性疾病 .....         | 18  |
| 第三节 免疫调节 .....               | 30  |
| 第四节 HLA 与风湿性疾病 .....         | 37  |
| 第五节 风湿性疾病中的自身抗体 .....        | 46  |
| 第二章 狼疮性肾炎 .....              | 63  |
| 第一节 系统性红斑狼疮的概述 .....         | 63  |
| 第二节 狼疮性肾炎的临床表现 .....         | 78  |
| 第三节 狼疮性肾炎的发病机制 .....         | 87  |
| 第四节 狼疮性肾炎的补体系统 .....         | 94  |
| 第五节 狼疮性肾炎的病理学改变 .....        | 100 |
| 第六节 狼疮性肾炎的环磷酰胺冲击治疗 .....     | 114 |
| 第七节 狼疮性肾炎的连续性治疗 .....        | 126 |
| 第八节 系统性红斑狼疮与妊娠 .....         | 138 |
| 第九节 抗磷脂抗体综合征中的肾脏损害 .....     | 152 |
| 第三章 血管炎 .....                | 176 |
| 第一节 血管炎的分类 .....             | 176 |
| 第二节 系统性血管炎的免疫发病机制 .....      | 188 |
| 第三节 系统性血管炎的病理 .....          | 196 |
| 第四节 肾性血管炎的临床表现和治疗 .....      | 200 |
| 第五节 结节性多动脉炎的临床特征、转归和治疗 ..... | 210 |
| 第六节 过敏性紫癜 .....              | 223 |
| 第七节 多发性大动脉炎 .....            | 233 |



|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 第四章 系统性硬化             | 254 |
| 第一节 系统性硬化的概述          | 254 |
| 第二节 系统性硬化的发病机制        | 255 |
| 第三节 系统性硬化的病因          | 255 |
| 第四节 肾脏损害的发病机制和病理      | 256 |
| 第五节 临床特点              | 257 |
| 第六节 治疗                | 263 |
| 第七节 预后                | 265 |
| 第八节 推荐的治疗方法           | 265 |
| 第五章 类风湿关节炎            | 267 |
| 第一节 类风湿关节炎            | 267 |
| 第二节 混合性结缔组织病的肾脏损害     | 272 |
| 第三节 多发性肌炎             | 273 |
| 第六章 淀粉样变              | 275 |
| 第一节 淀粉样变的发病机制与诊断      | 275 |
| 第二节 淀粉样变的临床特征和治疗      | 284 |
| 第三节 原发性淀粉样变           | 299 |
| 第四节 轻链和重链沉积病          | 306 |
| 第七章 肝炎相关性系统性疾病        | 315 |
| 第一节 丙型肝炎相关性的混合型冷球蛋白血症 | 315 |
| 第二节 乙肝病毒相关性肾病         | 326 |
| 第八章 药物性肾毒性            | 340 |
| 第一节 钙调素抑制剂的肾毒性        | 340 |
| 第二节 NSAID 与肾脏         | 349 |
| 第三节 镇痛剂性肾病            | 358 |
| 第九章 间质性肾炎和痛风          | 366 |
| 第一节 与风湿性疾病相关的间质性肾炎    | 366 |
| 第二节 痛风、尿酸与肾脏          | 378 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第十章 风湿性疾病透析和肾移植后的并发症 .....  | 391 |
| 第一节 透析性骨病 .....             | 391 |
| 第二节 肾脏疾病和肾移植病人的风湿性并发症 ..... | 396 |

# 第一章 风湿性疾病的免疫学基础

风湿性疾病(rheumatic diseases)是泛指影响骨、关节及其周围软组织,如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经等的一组疾病。其范围广泛,有感染性的(如莱姆病、淋球菌性关节炎等)、免疫性的(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)、代谢性的(如痛风等结晶性关节炎)、内分泌性的(如肢端肥大症、甲状旁腺功能亢进症等)、退化性的(如骨关节炎等)、地理环境性的(如大骨节痛、氟中毒等)、遗传性的(如黏多糖病、先天性软骨发育不全等)、肿瘤性的(如骨瘤、多发性骨髓瘤等)等等。风湿性疾病可以是全身性或系统性的,也可以是局限性的疾病;可以是器质性的,也可以是精神性的或功能性的疾病。几乎所有的结缔组织病均属于风湿性疾病的范畴,其发病与遗传因素相关,具有慢性、反复发作、进行性发展的特点,并可侵犯多系统、多器官,引起相当高的致残率或病死率。近年,随着基础免疫学的快速发展,病理状态下机体的免疫异常也不断被揭示,对风湿性疾病,特别是自身免疫性疾病、弥漫性结缔组织病的发病机制有了新的认识,出现一些新的诊断和治疗方法。本章从参与启动免疫应答的免疫细胞及其分泌的细胞因子、主要组织相容复合体、免疫调节以及自身免疫性疾病中的自身抗体等方面,对风湿性疾病的免疫学基础及其进展作一简要介绍。

## 第一节 免疫细胞

机体免疫系统的任务是防御外来病原体感染、清除衰老死亡的细胞、抑制肿瘤细胞生长,维持机体的自身稳定。为完成此重任,它必须明确地分辨自我及非我分子。如果免疫识别功能紊乱,将导致自身免疫性疾病。而占风湿性疾病很大比重的结缔组织病大都是自身免疫性疾病,故自身免疫发病机制的研究在风湿性疾病研究中占有重要的地位。如果机体对外来抗原的免疫反应过高,则导致变态反应性疾病;反之如果免疫系统对新生的肿瘤细胞清除、抑制功能降低,将引起恶性肿瘤。机体免疫应答的启动,到出现免疫性病理损伤,是一复杂、涉及多方面的过程,其中最为根本的是免疫细胞的活化。参与免疫反应的细胞有多种,其中主要的是抗原呈递细胞、T细胞和B细胞。

### 一、抗原呈递细胞

抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)包括巨噬细胞、朗格汉斯细胞、树突细胞、滤泡树突细胞及B细胞。巨噬细胞是最为重要的抗原呈递细胞,其前体细胞为骨髓干细胞,在集落刺激因子作用下,发育成单核细胞进入外周血循环。单核细胞在血液中短暂停留后,进入组织转化成单核巨噬细胞。巨噬细胞因所在器官不同,赋予不同的名称,如库普弗细胞(Kupffer cell)、组织细胞、肺巨噬细胞等(表1-1)。不同组织、甚至同一组织中的巨噬细胞也不是均一的,它们在形态、功能、表面抗原、表面受体等方面各不相同。

巨噬细胞有三大功能,一是识别、吞噬异物;二是呈递抗原;三是分泌功能。组织中的巨噬细胞具有很强的吞噬和杀伤能力,可吞噬和杀灭多种病原微生物和处理衰老损伤的自身细胞,是机体

非特异性免疫的重要因素。巨噬细胞对异物的识别、吞噬主要依赖于细胞表面的Fc受体(FcR)和补体C3受体(CR)。借助上述两种受体,巨噬细胞得以摄取被抗体和(或)补体结合的异物抗原颗粒(免疫调理作用),也可在抗体IgG存在下发挥抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)。能够与IgG Fc段结合的FcγR有3型:FcγR I、FcγR II、FcγR III,其中FcγR I型的亲和性最高,巨噬细胞表达上述3型受体,而单核细胞、中性粒细胞、NK细胞等仅表达部分受体(表1-2)。

表 1-1 正常组织中的单核吞噬细胞

| 细胞名称        | 存在部位  |
|-------------|-------|
| 干细胞         | 骨髓    |
| ↓           |       |
| 单核母细胞       | 骨髓    |
| ↓           |       |
| 前单核细胞       | 骨髓    |
| ↓           |       |
| 单核细胞        | 骨髓及血液 |
| ↓           |       |
| 巨噬细胞        |       |
| 组织细胞        | 结缔组织  |
| 库普弗细胞       | 肝     |
| 肺泡巨噬细胞      | 肺     |
| 游走及固定巨噬细胞   | 淋巴结、脾 |
| 固定巨噬细胞      | 骨髓    |
| 腹腔巨噬细胞      | 腹膜腔   |
| 胸腔巨噬细胞      | 胸膜腔   |
| 破骨细胞        | 骨     |
| 小胶质细胞       | 神经组织  |
| 组织细胞及朗格汉斯细胞 | 皮肤    |
| 滑膜A型细胞      | 关节    |

表 1-2 表达于人白细胞上的 FcγR

| 受体       | CD   | 编码的<br>基因 | IgG 亚型亲和性                          |                                          | 表达细胞*                    |
|----------|------|-----------|------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|          |      |           | 人                                  | 鼠                                        |                          |
| FcγR I   | CD64 | A, B, C   | $IgG_1 = IgG_3 > IgG_4 \geq IgG_2$ | $IgG_{2a} > IgG_3, IgG_1, IgG_{2b}$      | 巨、单、中性粒                  |
| FcγR II  | CD32 | A, B, C   | $IgG_1 = IgG_3 \geq IgG_2 = IgG_4$ | $IgG_1, IgG_{2b} \geq IgG_{2a}, IgG_3$   | 巨、单、中性粒<br>嗜酸粒、B、血<br>小板 |
| FcγR III | CD16 | A         | $IgG_1 = IgG_3 \geq IgG_2, IgG_4$  | $IgG_3 > IgG_{2a} > IgG_1 \geq IgG_{2b}$ | 巨、NK、单核                  |

注:巨,巨噬细胞;单,单核细胞;中性粒,中性粒细胞;嗜酸粒,嗜酸性粒细胞;B,B细胞

淋巴细胞表面有抗原结合受体。B细胞的表面受体是膜表面免疫球蛋白,它能与游离可溶性抗原结合,在辅助因子协助下使B细胞分化成熟为能分泌免疫球蛋白的浆细胞。T细胞表面的抗原受体(TCR),只能与经过加工、处理并表达于抗原呈递细胞表面的抗原肽段结合。这种抗原肽段往往仅8~20个氨基酸残基,并且与APC细胞表面的MHC抗原结合,形成复合物表达于APC表面。T细胞有CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>两大亚群,CD4<sup>+</sup>T细胞的TCR只能与同MHC II类分子(HLA-D、DR、DQ、DP)形成复合物的抗原肽段相结合,CD8<sup>+</sup>T细胞的TCR则只能与MHC I类分子(HLA-A、B、C)形成复合物的抗原肽段相结合。CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的活化是其TCR与抗原肽-MHC分子的复合物相结合的结果。

T细胞的活化,仅形成上述复合物是不够的,还需要一些来自巨噬细胞的其他信号起辅助作用。其刺激分子B7和CD28/CTLA-4在T细胞活化或抑制中起重要作用。APC表面的B7在同T细胞表面的CD28相互作用时,促进T细胞因子转录,特别是促进IL-2基因调控蛋白的表达,促进T细胞激活;CTLA-4表达于激活T细胞表面,此时CTLA-4与CD28竞争结合B7分子,起到抑制T细

胞激活的作用。另外,一些黏附分子,如 APC 的 ICAM-1 与 T 细胞的 LFA-1, APC 的 LFA-3 与 T 细胞的 CD2, APC 的 MHC II 类分子与 T 细胞的 CD4 等在 TCR 与抗原肽结合时,数量虽无变化,但亲和性明显提高,以辅助信号转导,促进 T 细胞激活。

巨噬细胞能分泌几十种功能各异的物质,对于维持机体的稳定性起重要作用。表1-3列举了巨噬细胞所分泌的物质及其功能。其中许多与免疫应答及炎症反应相关,如IL-1、IL-6、肿瘤坏死

**表 1-3 巨噬细胞分泌的主要物质及其相应的功能**

| 名 称                                 | 功 能                                                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>酶类</b>                           |                                                                             |
| 溶菌酶                                 | 分解微生物的胞壁多糖,使细菌及组织细胞崩解                                                       |
| 血纤维蛋白活化剂                            | 使纤维蛋白溶酶原转变成纤维蛋白溶酶,溶解纤维蛋白,活化补体 C1、裂解 C3                                      |
| 弹性蛋白酶、胶原酶、明胶酶                       | 分解结缔组织中的胶原及蛋白多糖,促进巨噬细胞在组织间隙中游走                                              |
| <b>酶抑制剂</b>                         |                                                                             |
| $\alpha_2$ -巨球蛋白、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶 | 抑制多种酶对正常组织的破坏                                                               |
| <b>花生四烯酸代谢产物</b>                    |                                                                             |
| 前列腺素 $E_2$ 、 $D_2$ 、 $F_{2a}$ 等     | 血管扩张,通透性增强,促进白细胞游走;抑制巨噬细胞、T 细胞、B 细胞增殖                                       |
| 白三烯 $C_4$ 、 $D_4$ 等                 | 使皮肤、肺血管平滑肌收缩,参与哮喘发作                                                         |
| <b>细胞因子</b>                         |                                                                             |
| IL-1, TNF                           | 引起机体发热,心血管功能改变,低血压、休克等;辅助 T 细胞激活,促进 IL-2、IL-3、IL-8、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 等分泌 |
| TGF- $\beta$ , IL-8                 | 对单核细胞、中性粒细胞有趋化作用,增强局部炎症反应,并促进巨噬细胞分泌 IL-1, TNF                               |

因子(TNF)对 T 细胞和 B 细胞的增殖、分化、活化具有重要的作用;IL-1、TNF 作用于血管内皮细胞,还可促进中性粒细胞的附着、增强凝血活性、促进纤维蛋白溶酶原激活剂产生。此外,巨噬细胞分泌的许多酶类,如酸性水解酶、中性蛋白酶、花生四烯酸代谢产物等,在巨噬细胞的游走、消化分解被吞噬物及免疫调节中发挥重要作用

## 二、T 细胞

T 细胞来源于骨髓的淋巴干细胞,在胸腺内发育成熟为 T 细胞,随后移行至外周淋巴组织。T 细胞执行特异性免疫细胞应答,并在 T 细胞依赖性抗原诱导的体液免疫应答中起辅助作用。

### (一) 与 T 细胞识别、黏附、活化有关的细胞表面分子

1. TCR-CD3 复合物 TCR-CD3 复合物是 T 细胞抗原受体与 CD3 分子以非共价键结合而形成的复合物,是 T 细胞识别抗原和转导信号的主要单位。TCR 特异性识别由 MHC 分子呈递的抗原肽,而 CD3 转导 T 细胞活化的第一信号。

TCR 是 T 细胞特有的表面标志。TCR 有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  4 种肽链,组成 TCR  $\alpha\beta$  和 TCR  $\gamma\delta$  两种类型。虽然它们的分布与功能有所不同,但结构相似,均由两条异二聚体肽链借二硫键组成的跨膜分子,每条肽链均含可变区(V 区)和恒定区(C 区),类似 Ig 结构。CD3 是 T 细胞的重要分子,它有 5 种肽链,即  $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\eta$ 。 $\gamma\epsilon$  以及  $\delta\epsilon$  两条肽链以非共价键形式组合, $\zeta\zeta$  或  $\zeta\eta$  两条链以二硫键相连,CD3 分子通过盐桥与 TCR 形成稳定的复合物(图 1-1)。

2. CD4 和 CD8 分子 CD4 和 CD8 分子是 T 细胞重要的表面标志。CD4 分子的细胞外区第 1、第 2 两个结构域和 CD8 分子的  $\alpha$  链 V 区,分别与 MHC II 类和 I 类分子近膜末端非多态区结合,既加强了 T 细胞与 APC 或靶细胞的相互作用,又参与了抗原刺激 TCR-CD3 信号转导。此外,还参与 T 细胞在胸腺内的发育、成熟及



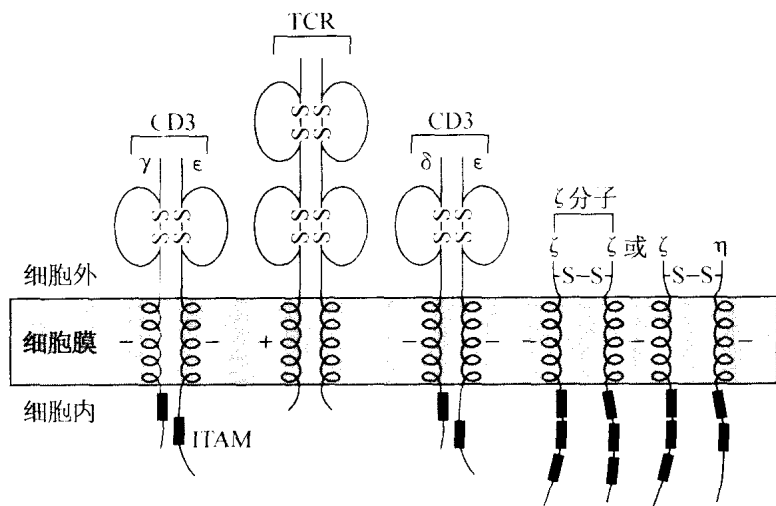


图 1-1 T 细胞抗原受体(TCR)和 CD3 复合体

分化。

3. 协同(辅助)信号分子 免疫活性细胞的一个重要特征是细胞的活化需要两个信号刺激。当 T 细胞通过表面的 TCR 识别由 APC 呈递的抗原肽:MHC 分子复合物时,抗原识别信号可通过 CD3 分子传入细胞内。APC 或靶细胞与 T 细胞之间辅助分子(包括黏附分子)的配对作用则可作为 T 细胞活化的第二信号。与 T 细胞配对的主要辅助分子中,较主要的是 CD28 与 B7 结合后由 CD28 转导的第二信号,以及由 LFA-1 与 ICAM、LFA-2 与 LFA-3 提供的辅助信号(图 1-2)。

T 细胞表面的 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, 即 CD152)结构上和 CD28 分子高度同源,是由两条多肽链借二硫键相连而成的同二聚体。CD28 和 CTLA-4 的天然配体为 B7.1 (CD80)和 B7.2(CD86)。CD28 分子主要表达于 APC(如 DC、活化 B