

风湿病疑难问题解析

fengshibing yinan wenti jiexi

郭雨凡 武 剑 ⊙ 主编



苏州大学出版社
Soochow University Press

风湿病疑难问题解析

郭雨凡 武 剑 主编

苏州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

风湿病疑难问题解析 / 郭雨凡, 武剑主编. — 苏州:
苏州大学出版社, 2017. 8
ISBN 978-7-5672-2163-5

I. ①风… II. ①郭… ②武… III. ①风湿性疾病—
问题解答 IV. ①R593.21-44

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 160869 号

风湿病疑难问题解析

郭雨凡 武 剑 主编

责任编辑 倪 青

苏州大学出版社出版发行

(地址: 苏州市十梓街 1 号 邮编: 215006)

江苏扬中印刷有限公司印装

(地址: 江苏省扬中市科技园区东进大道 6 号 邮编: 212212)

开本 880 mm×1 230 mm 1/32 印张 10.375 彩插 6 字数 267 千

2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5672-2163-5 定价: 32.00 元

苏州大学版图书若有印装错误, 本社负责调换

苏州大学出版社营销部 电话: 0512-65225020

苏州大学出版社网址 [http: //www. sudapress. com](http://www.sudapress.com)



《风湿病疑难问题解析》编委会

主 编：郭雨凡 武剑(苏州大学附属第一医院)

副主编：姜玉章(淮安市南京医科大学附属第一医院)

编 委：龙现明(苏州大学附属第一医院风湿科)

朱虹(苏州大学医学部公共卫生学院)

任田(苏州大学附属第一医院风湿科)

朱雪菲(苏州大学附属第一医院眼科)

张风云(牡丹江医学院附属第二医院血液风湿科)

杨子良(苏州大学附属第一医院皮肤科)

庞爱明(中国医学科学院血液病医院)

武剑(苏州大学附属第一医院风湿科)

周欣(苏州大学附属第一医院风湿科)

周乃慧(苏州大学附属第一医院皮肤科)

姜玉章(淮安市南京医科大学附属第一医院检验科)

郭凌川(苏州大学附属第一医院病理科)

郭雨凡(苏州大学附属第一医院风湿科)

章斌(苏州大学附属第一医院核医学科)

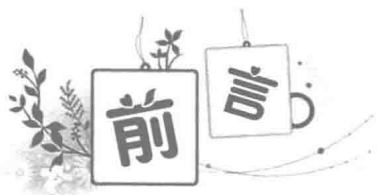
常新(苏州大学附属第一医院风湿科)

崔宇杰(天津医科大学医学检验学院)

曾克勤(苏州大学附属第一医院风湿科)

雷署丰(苏州大学医学部公共卫生学院)

蔡晓峰(苏州大学附属第一医院超声科)



风湿免疫性疾病包含很多自身免疫性疾病以及退行性代谢性疾病,其诊断和治疗均较困难。因其累及多系统,表现多样,涉及各个临床专科的协作,所以在本书中我们除了邀请风湿免疫领域专家就风湿病的诊疗难点予以专题讨论外,还邀请了相关临床专科、实验辅助科室(如皮肤科、眼科、病理科、血液科、检验科、超声及核医学科等)的专家从相关辅助诊疗风湿病的角度予以探讨,并尽可能地追踪近年的研究进展。期待本书对风湿科专科医生及相关学科研究生均有所裨益。

编 者

2017.4



目 录

第一章 药物基因组学在风湿病中的研究进展与应用 /1

第一节 药物基因组学的概念和意义 /1

第二节 药物基因组学在风湿病中的研究进展 /2

第三节 药物基因组学在风湿病中的应用 /10

第二章 风湿性疾病的转化和演变 /20

第三章 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病 /34

第一节 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病概述 /34

第二节 造血干细胞移植治疗在主要的自身免疫性疾病中的应用 /38

第三节 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病的现状与展望 /43

第四章 核医学在风湿病中的应用 /47

第一节 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在风湿性疾病中的应用 /47

第二节 SPECT 功能显像在风湿性疾病中的应用 /51

第三节 云克治疗风湿性疾病的临床应用 /68



第五章 超声在风湿性疾病中的应用与进展 /75

- 第一节 超声在风湿性疾病中的应用概述 /75
- 第二节 滑膜关节的超声解剖基础 /76
- 第三节 风湿性疾病的基本病理改变及其超声图像特征 /77
- 第四节 高频超声在风湿病诊治中的应用与发展 /78
- 第五节 常见风湿性疾病的超声表现 /79

第六章 风湿病病理 /89

- 第一节 风湿病病理概述 /89
- 第二节 以关节炎为主的病变 /91
- 第三节 与感染相关的病变 /100
- 第四节 弥漫性结缔组织病 /107

第七章 常见自身抗体与风湿病 /120

- 第一节 抗核抗体测定 /121
- 第二节 抗DNA抗体测定 /124
- 第三节 抗可提取的核抗原抗体测定 /125
- 第四节 抗组蛋白抗体测定 /139
- 第五节 抗C1q抗体测定 /140
- 第六节 自身免疫性肝病相关抗体 /141
- 第七节 血管炎相关抗体 /148
- 第八节 抗心磷脂抗体测定 /151
- 第九节 类风湿性关节炎相关抗体 /152
- 第十节 其他自身抗体 /156

第八章 风湿科常见综合征 /158

- 第一节 费尔蒂综合征 /160



- 第二节 SAPHO 综合征 /162
- 第三节 嗜酸粒细胞增多综合征 /164
- 第四节 Poncet 综合征 /166
- 第五节 腕管综合征 /167
- 第六节 慢性疲劳综合征 /171

第九章 结缔组织病的皮肤表现 /176

- 第一节 红斑狼疮 /176
- 第二节 皮炎 /183
- 第三节 硬皮病 /185
- 第四节 干燥综合征 /187
- 第五节 混合型结缔组织病 /188
- 第六节 嗜酸性筋膜炎 /189
- 第七节 类风湿性关节炎 /190
- 第八节 结节性多动脉炎 /191

第十章 风湿病眼部表现的诊治与研究进展 /192

- 第一节 概述 /192
- 第二节 强直性脊柱炎相关眼病 /195
- 第三节 类风湿性关节炎相关眼病 /196
- 第四节 Behcet 病 /197
- 第五节 系统性红斑狼疮相关眼病 /200
- 第六节 Wegener 肉芽肿及其伴发的眼部症状 /202
- 第七节 大动脉炎及其伴发的眼部症状 /204

第十一章 风湿病与肿瘤 /208

- 第一节 发病原因和机制 /208
- 第二节 风湿病继发恶性肿瘤 /209



- 第三节 恶性肿瘤伴发的风湿病症状与体征 /211
- 第四节 抗风湿病药物与肿瘤 /214
- 第五节 风湿病患者血清中出现肿瘤相关性抗原 /216

第十二章 中医药治疗风湿病 /219

- 第一节 中医药治疗风湿病的特色与不足 /219
- 第二节 中药单药或有效成分 /227
- 第三节 中药复方 /230
- 第四节 补充与替代治疗 /232
- 第五节 几种主要风湿病的中药治疗 /232

第十三章 纤维肌痛综合征 /237

- 第一节 病因及发病机制 /237
- 第二节 诊断 /240
- 第三节 鉴别诊断 /243
- 第四节 治 疗 /244
- 第五节 诊治难点及展望 /249

第十四章 IgG4 相关性疾病的临床进展 /254

- 第一节 什么是 IgG4 /254
- 第二节 什么是 IgG4 相关性疾病 /259
- 第三节 IgG4-RD 的病因研究 /276
- 第四节 IgG4-RD 的治疗 /278

第十五章 系统性硬化病诊治进展 /281

- 第一节 概 述 /281
- 第二节 病因及发病机制 /282
- 第三节 临床表现 /283



第四节 实验室检查 /286

第五节 诊 断 /288

第六节 鉴别诊断 /290

第七节 治 疗 /291

第八节 预后与展望 /296

第十六章 风湿病护理、功能锻炼与物理治疗在风湿病中的意义 /299

第一节 风湿病概述 /299

第二节 类风湿性关节炎的护理 /300

第三节 系统性红斑狼疮的护理 /305

第四节 强直性脊柱炎的护理 /309

第五节 痛风的护理 /312

第六节 干燥综合征的护理 /313

第七节 骨性关节炎的护理 /314



第一章

药物基因组学在风湿病中的研究进展与应用

第一节

药物基因组学的概念和意义

药物是目前治疗风湿病的主要手段。但众所周知,在临床上即使统一按照规范的治疗方案给药,患相同疾病的不同患者对同种药物产生的反应也可能有明显的不同,如风湿性疾病药物治疗的有效率仅为 40% ~ 70%。这主要是由个体差异导致的,其中遗传因素起重要作用。1959 年, Friedrich Vogel 首先提出了“药物遗传学(pharmacogenetics)”的概念,主要从单个基因的角度研究 DNA 序列的变异尤其是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)对药物代谢和药物反应的影响。到目前为止,药物遗传学已经积累了大量研究成果,鉴定了一大批与药物个体疗效差异有关联的药物代谢酶、药物转运蛋白、药物作用靶点基因序列的变异位点。

随着后基因组时代的到来,现代生物技术的日趋成熟以及对风湿病认识的不断深入,人们开始意识到药物治疗反应不是单独依赖于某一基因,而是相互作用的多个基因^[1]。因此,药物基因组学(pharmacogenomics)在近十年来悄然兴起,成为备受关注的研究领域。与药物遗传学不同的是,药物基因组学不仅同时聚焦多个基因甚至整个基因组,而且还研究基因特性、基因表达及基因功能在药物效应个体差异中的作用,其主要目标是



提高药物疗效及安全性。药物基因组学的研究有望解决一直困扰临床的药物疗效及毒副作用的个体差异这一重大问题,为实现个体化医疗及新药研发方面提供帮助^[2]。药物基因组学是功能基因组学与分子药理学的交叉融合发展而形成的一门新兴学科^[3]。在实际工作中,药物基因组学与药物遗传学的定义并不十分清晰,通常交替使用,没有严格的区分,但是目前看来,药物基因组学的研究内容更广,研究手段和方法更新,已经包含药物遗传学。药物基因组学的研究方法和技术主要包括表型和基因型分析、连锁分析和关联分析、药物效应图谱、单核苷酸多态性研究、芯片技术、基因表达水平多态性分析等。

第二节 药物基因组学在风湿病中的研究进展

一、非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

细胞色素 P450 酶是催化药物代谢反应的最重要的酶系,与 NSAIDs 的代谢密切相关。由于其很容易发生基因多态,可造成人类对药物反应的显著个体差异。比如,最具代表性的 CYP2D6(编码细胞色素 P450 2D6 的基因)至少含有 70 个不同的基因多态性,其中的某些变异可导致 NSAIDs 代谢减慢,使血药浓度异常增加^[4]。另一方面,酶促反应形成活性化合物的过程也会因这些变异而受到干扰,从而降低药物疗效^[5]。该基因包含一些功能性的多态性,在双氯芬酸、吡罗昔康、塞来昔布的代谢中起关键作用,可改变这些药物的疗效^[6]。根据药物代谢酶的遗传多态形式,可将 CYP2D6 等位基因编码的 CYP450 分为纯合子广泛(快)代谢型药酶(homozygous extensive metabolizers, homozygous EM)、杂合子快代谢型药酶、中间型代谢药酶(intermediate metabolizers, IM)、纯合子慢代谢型药酶(poor me-



tabolizers, PM) 和超速代谢型药酶 (ultrarapid metabolizers, UM)。其中, EM 和杂合子快代谢药酶简称为快代谢型药酶, 为正常人所具有, 占人群的 75% ~ 85%, 这类人群在标准剂量时即有较好的反应; IM 在人群中占 30% ~ 50%, 这类人群在略低于平均标准剂量下即可获得最佳疗效; PM 占人群的 5% ~ 10%, 这类人群因代谢受阻, 药物易在体内蓄积而中毒; UM 在人群中占 5% ~ 10%, 对这类人群给予标准剂量则通常不能获得应有的效果。

二、皮质类固醇

转运蛋白影响许多药物的吸收、分布和清除。对于那些作用靶点在胞内的药物来说, 跨膜转运显得尤其重要。P-糖蛋白 (P-gp) 是一种在体细胞上广泛表达的膜转运蛋白, 由 ABCB1 基因 (又称为多药耐药基因 MDR1) 编码。Pgp-1 参与多种皮质类固醇 (如可的松)、他克莫司、环孢素 A、秋水仙碱等的跨膜转运。ABCB1 基因多态性可导致转运酶的活性降低。比如, 研究发现, 在类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 及其他自身免疫性风湿病中, ABCB1 C3435T、G2677T 和 C1236T 多态性与受损的转运蛋白活性及减慢的皮质类固醇效应有关联^[7]。

三、缓解病情抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

(一) 甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)

缓解病情抗风湿药从根源上干扰炎性通路而控制病情的发展, 甲氨蝶呤是其中最常使用的核心药物, 用于治疗 RA、系统性红斑狼疮 (SLE)、脊柱性关节炎和干燥综合征 (SS) 等多种风湿病。临床上有 45% ~ 65% 的患者对该药有良好的反应, 但也有 10% ~ 30% 的患者因无法耐受其副作用而中断使用。作为被研究最多的抗风湿药, MTX 的药物基因组学研究主要集中在药物转运蛋白基因、叶酸代谢通路基因、核苷酸合成的相关基因上面。



MTX 是叶酸的结构性类似物,可抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR),参与细胞内的叶酸代谢,并可抑制亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)。MTHFR 催化合成 5-甲基四氢叶酸,后者是同型半胱氨酸转化成蛋氨酸过程中的甲基供体。MTHFR 基因的突变可能干扰这些生理反应,并引发 MTX 的毒副反应。其中,研究最多的是 C677T 和 A1298C 两个亚型。C677T 多态性导致该酶活性降低以及高同型半胱氨酸血症。虽然研究结果尚不统一,但一些研究显示,C677T 与 MTX 毒性反应的增加有关,而与疗效无关。尤其在 RA 中,CT 或 TT 基因型患者比 CC 基因型患者更容易产生 MTX 毒性反应(以肝毒性为主)。近年来,几项大型的 Meta 分析显示,在白人及亚洲人中,C677T 和 A1298C 这两个亚型与 MTX 的疗效及毒性均无关联^[8-10]。

MTX 主要通过溶质转运体超家族(solute carriers, SLCs)进入靶细胞,通过结合盒转运载体蛋白家族(ATP-binding cassette, ABC)流出细胞。对这些转运蛋白基因的研究发现,还原性叶酸一型载体(reduced folate carrier, RFC-1,也称为 SLC19A1)的一个 SNP(G80A)与 MTX 的疗效有关。相比 80A/A 纯合子患者,MTX 治疗对携带 G 等位基因的 RA 患者疗效较差^[11]。而 ABCB1 C3435T 多态性则显示出与 RA 的临床进展以及 MTX 疗效有关。携带 3435T 等位基因的 RA 患者通常疾病进程比较轻微,而 MTX 的治疗效果也比较好^[12]。

MTX 进入细胞后转化为多聚谷氨酸化 MTX,这种衍生物可抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TYMS),从而使 dUMP 到 dTMP 的合成受阻,加剧尿嘧啶与 DNA 的结合,最后导致 DNA 受损、细胞死亡。TYMS 5'端非翻译区(5'-UTR)的串联序列(TSER * 3/* 3)变异可使 TYMS mRNA 表达水平增加,携带这种基因型的 RA 病人因此需要更高的 MTX 剂量来达到预定的治疗效果^[13,14]。而在该基因 3'-UTR 的一种 6bp 缺失/插



入多态性则能使 TYMS mRNA 的稳定性下降,常规剂量的 MTX 可对此类 RA 患者产生较好的疗效^[15]。

6-氨基咪唑-4-氨甲酰核糖核苷酸甲酰基转移酶(ATIC)是 MTX 代谢通路中另一个重要的酶,催化 5-氨基咪唑-4-核苷酸酰胺(AICAR)转变成 10-甲酰基-AICAR。MTX 抑制该酶,导致内源性腺苷浓度和 AICAR 水平增高。很多研究发现,ATIC 基因的一个 SNP(C347G)既可增加 MTX 的疗效,同时也可以使 MTX 的毒性反应增多^[16]。近年来又发现,ATIC 基因的三个 SNPs(rs3821353、rs7563206 和 rs16853834)与 MTX 疗效有关^[17]。这些研究结果提示,ATIC 基因多态性是影响 MTX 疗效的重要指标。

(二) 柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)

SASP 是水杨酸与磺胺吡啶的偶氮化合物,大约 30% 在上消化道被吸收,其余的在肠道内被分解为磺胺吡啶和氨基水杨酸,从而发挥抗菌、消炎和免疫抑制作用。影响 SASP 代谢的一个关键酶是 N-乙酰基转移酶(NAT),该酶有两种亚型,即 NAT 1 和 NAT 2。NAT 的活性直接影响 SASP 的乙酰化过程,而慢乙酰化个体会更多地出现药物副作用,如恶心、呕吐、头痛、贫血等。研究表明,NAT 2 基因的多个 SNPs 可导致酶活性的降低。在白种人和非洲人群中,慢乙酰化的个体约占 60%,这个比例在亚洲人群中则只有 20% 左右。值得注意的是,慢乙酰化可使盘状红斑狼疮患者产生更多的 SASP 副作用^[18],但常规剂量的 SASP 似乎能使慢乙酰化的 RA 患者获得较好的疗效^[19]。

(三) 来氟米特(leflunomide)

来氟米特是异恶唑的衍生物,用于治疗 RA、SLE 等自身免疫性疾病。该药主要通过其活性代谢物 A771726 发挥免疫抑制和抗炎作用。A771726 可以浓度依赖的方式抑制二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)的活性,阻断 DNA 的合成,使淋巴免疫细胞增殖受阻,从而降低自身免疫反



应。有研究显示, DHODH C19A 多态性能增加来氟米特的疗效,但也可能增加药物的毒副作用^[13]。据报道, A771726 还有多种活性,比如它能激活抑制核因子 κ -B 和 κ -B 依赖报告基因的表达,能抑制免疫球蛋白 IgG 和 IgM 的生成,能降低白细胞介素 1b 和白细胞介素 2 的水平等。这些活性作用是否导致了来氟米特的个体反应差异尚待进一步研究。

(四) 咪唑硫嘌呤(azathioprine, AZA)

AZA 和其代谢产物 6-巯基嘌呤(6-MP)被广泛用于治疗自身免疫性疾病,如狼疮、克罗恩病、脉管炎、自身免疫性肝病等,而在 RA 中用得相对较少。AZA 的应用常带来严重的副作用,包括胃肠道反应、肝功能损害、骨髓抑制、血细胞减少等。AZA 是不活跃的,进入体内后经过一系列反应(尤其是在谷胱甘肽-S-转移酶的作用下)转变成有活性的 6-MP。6-MP 可抑制转氨酶类,从而抑制嘌呤合成。在 6-MP 的代谢过程中,硫嘌呤-S-甲基转移酶(thiopurine S-methyltransferase, TPMT)和黄嘌呤氧化酶(xanthine-oxydase, XO)是两个重要的酶。这些酶基因的遗传多态性会导致毒性产物的积累以及产生药物副作用。AZA 最严重的毒副作用是造血危象,其在很大程度上与干扰嘌呤代谢的 TPMT 的基因多态性以及 TPMT 酶活性降低有关。目前至少发现有 8 种等位基因突变可导致 TPMT 活性降低,即 TPMT * 2、* 3A、* 3B、* 3C、* 3D、* 4、* 5、* 6。TPMT 酶活性水平为常染色体共显性遗传。约 90% 的白种人为 TPMT^H/TPMT^H纯合子基因型,酶活性最强;而 0.3% 的白种人为 TPMT^L/TPMT^L纯合子基因型,其 TPMT 酶活性低;约 10% 的人则为 TPMT^H/TPMT^L杂合子,TPMT 酶具有中等活性^[20]。因此,临床上对遗传性 TPMT 酶活性低或无活性的患者应减小硫嘌呤的用量,以降低治疗费用及减少药物毒性反应的发生。而对于高 TPMT 活性患者,常规剂量的硫嘌呤治疗可能疗效不明显,需要加大用量。红细胞中 TPMT 活性可很好地反映体内其他组织的 TPMT



活性,便于临床检测。如能预先分析患者的基因型再用药,将有助于预测 AZA 的用药反应。

四、生物制剂

严格控制和治疗达标(treat-to-target)是欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会(EULAR/ACR)推荐的风湿病治疗策略,即利用多种手段对疾病活动度进行严格的监测,快速调整治疗方案,以尽快达到缓解或至少是低疾病活动度的治疗目标。由于疗效明显,生物制剂治疗风湿病在近年来受到极大的关注。目前临床上可用于治疗风湿病的生物制剂主要包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂、白细胞介素-1(IL-1)拮抗剂、白细胞介素-6(IL-6)拮抗剂、T细胞共刺激分子抑制剂等。虽然生物制剂能使近60%的患者产生较好的疗效,但因为其价格昂贵,不良反应大且需要反复注射,所以该类药物的应用受到一定限制,通常用于治疗难治性风湿病。

(一) TNF- α 抑制剂

常用的 TNF- α 抑制剂有依那西普(国产商品名:益赛普)、英夫利昔单抗、阿达木单抗等。美国食品药品监督管理局(FDA)在2009年新批准了戈里木单抗和妥珠单抗作为皮下注射剂治疗 RA。临床试验证明,对那些缓解病情抗风湿药(DMARDs)治疗无效的 RA 患者,使用 TNF- α 抑制剂拮抗剂可抑制关节损伤,持续改善症状和体征,药物的耐受性也较好。但该类药物会增加感染的风险,如上呼吸道感染,以及诱发结核等。大多数对于 TNF- α 抑制剂的药物遗传学和药物基因组学研究集中在 HLA-DRB1 等位基因、TNF 基因(-308, -238, -857)和 TNF 受体基因(-676, -196)、TNF 信号通路上的基因、Fc 受体基因以及一些细胞因子(如 IL-10)基因上。

TNF 基因的-308 多态性是最受关注的。很多研究报道其与 RA 患者对依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗的反应有关联,携带 GG 基因型的患者疗效较好,而 AA 基因型的患者则疗