

 北京名医世纪传媒

系统性红斑狼疮的 诊断与治疗

XITONGXING HONGBANLANGCHUANG DE
ZHENDUAN YU ZHILIAO

主 编 金劲松

中原出版传媒集团
大地传媒

 河南科学技术出版社

系统性红斑狼疮的诊断与治疗

XITONGXING HONGBANLANGCHUANG DE ZHENDUAN YU ZHILIAO

主 编 金劲松

副主编 石君华 王 刚 郭向东 盛 磊
翟晓玲

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 刚	王 宇	文笑游	石君华
龙 文	关 冰	孙昕怡	杨 青
吴飞翔	张新阳	陈建麟	邵 青
金劲松	赵 婷	赵子淇	段 超
郭向东	黄 丹	盛 磊	程 虹
曾双喜	谢文博	雷 蕾	蔡 红
翟晓玲			

河南科学技术出版社

• 郑州 •

内容提要

本书共七章,简要介绍了系统性红斑狼疮的历史及流行病学、病因及发病机制、临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断、系统性红斑狼疮的相关临床问题、治疗等方面的内容。在诊断和治疗方面,结合近年来相关文献做了较详细的介绍,并设有专篇介绍中医药对系统性红斑狼疮的认识和辨证治疗。本书内容丰富,重点突出,注重临床实用,反映了系统性红斑狼疮最新的诊疗成果,可供临床医师及相关医务人员阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

系统性红斑狼疮的诊断与治疗/金劲松主编. —郑州:河南科学技术出版社, 2017. 9
ISBN 978-7-5349-8656-7

I. ①系… II. ①金… III. ①红斑狼疮—诊疗 IV. ①R593.24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 084139 号

出版发行:河南科学技术出版社

北京名医世纪文化传媒有限公司

地址:北京市丰台区丰台北路18号院3号楼511室 邮编:100073

电话:010-53556511 010-53556508

策划编辑:王璐

文字编辑:韩志

责任审读:周晓洲

责任校对:龚利霞

封面设计:吴朝洪

版式设计:王新红

责任印制:陈震财

印刷:北京盛通印刷股份有限公司

经销:全国新华书店、医学书店、网店

幅面尺寸:185 mm×260 mm

印张:21.625 字数:553千字

版次:2017年9月第1版

2017年9月第1次印刷

定价:145.00元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与出版社联系并调换

前言

系统性红斑狼疮是一种多因素参与、多系统和多脏器受损的自身免疫性结缔组织病,病因尚不明确,其发病率为10/10万~80/10万,我国系统性红斑狼疮的患病率约为40/10万,患病人群总数超过百万,严重危害着人们的身心健康,尤其对育龄女性危害更大,重症往往危及生命。20世纪50年代,发病两年的病死率高达80%,随着肾上腺皮质激素及免疫抑制药等联合应用,以及对其诊断、治疗水平的不断提高,系统性红斑狼疮的病死率在逐年下降,生存率已大幅度提高,最近一项回顾性研究显示,国人系统性红斑狼疮25年生存率达到78.44%。

由于系统性红斑狼疮病因未明,仍无根治的方法,患者一旦发病需终身治疗,其诊断、治疗上还存在不少问题,如能早期发现、早期诊断,根据患者的不同特点,采取正确合理的治疗方法,可使患者的预后明显改善。系统性红斑狼疮除对皮肤、关节、肌肉等损害外,还可累及肾、心血管系统、消化系统、呼吸系统、血液系统、神经系统等多系统,导致多脏器损害,临床表现错综复杂,早期症状往往不典型,容易误诊为其他疾病而延误治疗,对系统性红斑狼疮早期诊治,要求临床医师对该病有较全面的认识;同时,近年来,对系统性红斑狼疮的发病机制、临床诊疗进行了大量的研究,取得了一定进展,临床医师对这方面的知识需求也在增加。有鉴于此,我们组织相关专家编写了此书,以我们的微薄之力为系统性红斑狼疮的临床发展做一点贡献。

本书对系统性红斑狼疮的流行病学、病因、发病机制,临床表现的多样性及诊断治疗进行了较系统的阐述,尤其对系统性红斑狼疮涉及的一些临床问题(如感染、手术、妊娠等),就其近年的研究进展结合临床实践进行了详尽的叙述,对于临床医师的临床实践及科研工作有一定指导作用。同时,临床实践证明,中西医结合治疗能提高系统性红斑狼疮的疗效,减轻药物治疗的不良反应,是我国治疗系统性红斑狼疮的特色医疗。本书特设专篇,介绍了中医学对该病的认识、辨证治疗及护理,以期中西医优势互补,为今后应用中西医结合治疗系统性红斑狼疮提供一些借鉴。

在编写过程中,我们参阅了大量文献资料,参考了国内外最新的研究成果,围绕临床实践,突出临床重点问题,反映近年研究进展,以期对临床诊疗有所裨益。部分文献可能在不同章节有重复,为保持各章节相对独立,未作删减。由于学识、水平有限,作者经验和理解的欠缺,书中若有不足之处,敬请读者给予批评指正。

金劲松

2017年6月

目 录

第 1 章 系统性红斑狼疮的历史及流行病学	(1)
第一节 历史与命名	(1)
第二节 流行病学	(8)
第三节 不同地区、种族发病情况	(22)
第 2 章 病因及发病机制	(29)
第一节 系统性红斑狼疮的病因	(29)
第二节 系统性红斑狼疮的遗传学研究	(36)
第三节 体液免疫在系统性红斑狼疮中的作用	(47)
第四节 细胞免疫在系统性红斑狼疮中的作用	(55)
第五节 细胞因子与系统性红斑狼疮	(63)
第六节 补体系统	(72)
第七节 组织器官损伤机制	(80)
第八节 病理学改变	(88)
第九节 中医学对系统性红斑狼疮发病机制的认识	(101)
第 3 章 临床表现	(109)
第一节 全身表现	(109)
第二节 皮肤表现	(111)
第三节 关节、肌肉表现	(122)
第四节 肾脏表现	(133)
第五节 心血管系统表现	(137)
第六节 消化系统表现	(144)
第七节 呼吸系统表现	(151)
第八节 血液系统表现	(156)
第九节 神经系统表现	(164)
第十节 其他表现	(171)
第十一节 特殊人群中的表现	(178)
第 4 章 辅助检查	(188)
第一节 一般检查	(188)
第二节 免疫学检查	(193)
第三节 影像学检查	(201)

第 5 章 诊断及鉴别诊断·····	(214)
第一节 诊断及分类标准·····	(214)
第二节 诊断要点·····	(221)
第三节 疾病活动性判断及预后评价·····	(225)
第四节 和其他多系统损害疾病的鉴别·····	(236)
第 6 章 系统性红斑狼疮的相关临床问题·····	(245)
第一节 系统性红斑狼疮与感染·····	(245)
第二节 系统性红斑狼疮的远期并发症·····	(253)
第三节 系统性红斑狼疮与手术·····	(262)
第四节 系统性红斑狼疮与妊娠·····	(270)
第五节 药物的使用及影响·····	(280)
第六节 预防接种·····	(285)
第七节 护理及健康教育·····	(289)
第 7 章 治疗·····	(296)
第一节 治疗原则·····	(296)
第二节 一般治疗·····	(302)
第三节 药物治疗·····	(309)
第四节 特殊治疗·····	(318)
第五节 中医药治疗·····	(324)
第六节 特殊脏器损害的治疗·····	(332)

第 1 章 系统性红斑狼疮的历史及流行病学

第一节 历史与命名

一、现代医学对于系统性红斑狼疮的认识

人类认识系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的历史过程大致可分为 3 个时期:①古典时期,人们最初仅认识本病的皮肤表现。②新古典时期,进一步认识到 SLE 的全身性或播散性临床表现。③现代时期,是由 1948 年 Hargraves 及其同事发现狼疮细胞开始,从而揭开了对本病研究的新纪元,其特点是有关 SLE 的病理生理学、临床实验特点以及治疗上均有了很大的进展。

(一)古典时期

最早关于狼疮的记录是在公元 963 年, St. Martin 所写的有关高卢人的传记中描述一高卢人祀奉时被严重疾病痛苦所折磨,这种疾病称为“狼疮 Lupus”,并表现为皮肤的“蚀疮性疹(herpes esthiomenos)”,几乎使他逼近死亡……

12 世纪,意大利外科医生 Rogerius Frugardi 介绍此病称之为用“狼疮”(lupus,拉丁语为狼),因为这种面部皮肤侵蚀性溃疡使人们联想到“被狼咬伤”。并描述其为“noli me tangere”其原意是耶稣复活后遇上玛利亚的图,是不可接触的意思,实际上是“禁止接触的警告”。他还写到有时狼疮可发生在臀部或大腿及小腿,并以之与癌肿相区别。随后, Giovanni Manardi 用其命名疮肿和下肢糜烂性溃疡。

16 世纪,英国医生 Robert Willan(1757—1808)命名其为面部和鼻周区域破坏性病变,皮肤结核和寻常性狼疮也被归类为狼疮,他的学生 Thomas Batem 在他去世后继续完成这一工作^[1]。在这一时期,狼疮起初被认为与腿的溃疡性病变有关,此后又被认为主要是指面部的皮肤溃疡。多数人认为它是一种独立的疾病,但又无人能用足够的资料来描述狼疮并推导为一种疾病的诊断。由此可见,当时“狼疮”这一名称可能是被不同疾病所混用。

关于狼疮最清晰的描述是在 19 世纪,巴黎大学的 Laurent Theodore Bielt (1833)提出了“离心性红斑(erytheme centrifuge)”的概念。随后他的学生 Cazenave 首先报道:“该病很罕见,且往往发生于青年女性。主要累及面部,一般呈圆形的红斑,这些红斑可由一小红点开始逐渐向周围扩大,红斑边缘稍隆起,而其中心则有所凹陷,有红肿,但无疼痛和瘙痒……”其描述很像是盘状红斑狼疮。

1845 年皮肤科医生 Vor Hebra 用蝶形红斑这一经典的比喻去描述本病典型的颊部红斑

皮疹。1856 年,在他的著作 *Atlas of Skin Diseases* 中首次用图谱形式展示了本病^[2](图 1-1)。

1851 年 Cazenave 在一次会议上第一次正式地应用了红斑狼疮(lupus erythemateux)这一术语,并首次将狼疮与红斑联系在一起。

(二)新古典时期

1872 年维也纳医学院的 Moretz Kaposi 首先描述了 SLE 的全身性特征。他指出本病不仅有皮肤的局限病变,更可有各种各样的全身症状表现,如发热、消瘦、淋巴结肿大、贫血、关节炎、中枢神经系统损害,有些甚至危及生命。Kaposi 提出“盘状红斑狼疮”这一命名,并将其明确分为两型,即寻常型(discoid)和播散型(disseminated)。随后将红斑狼疮的全身型病变称为急性播散性红斑狼疮(acute disseminated lupus erythematosus)。当时对于红斑狼疮的认识存在很多困惑主要是由于这两型常常并存于同一患者中, Kaposi 在 5 年内记录的患者中,有 22 例寻常型红斑狼疮, 279 例播散性红斑狼疮。Kaposi 还认为红斑狼疮与肺结核之间没有任何的联系,这种争议一直持续到 20 世纪,直至病理学的发展证实。



图 1-1 *Atlas of Skin Diseases* 中首次展示狼疮的图谱 (1856)

继 Kaposi 之后许多临床学家相继研究了红斑狼疮全身受累的特点。1890 年, Fox 描述了黏膜病变。1894 年 Payne 提到本病具有血管病变。Jonathan Hutchinson 描述面部皮疹的光敏性。

1895 年, Sir William Osler 进一步完善了对系统性红斑狼疮的认识。认识到这种疾病会引起心、肺、肾、中枢神经系统受累,并观察其皮肤表现。他在 1894—1903 年观察的 29 例伴有内脏损伤的患者中,只有两例有明显的皮肤红斑狼疮。一位是个 15 岁的女孩,伴有胸膜炎、发热、肾炎。另一位是个 24 岁的女人,也有一片红疹,并伴随发热、寒战、淋巴结肿大、肺受累。他还描述了表现谵妄和偏瘫伴失语反复发作的病例,推测系由相同性质的脑病变所致。癫痫发作是 SLE 最常见的脑部表现且可能在 SLE 诊断前几年就发生了。Harvey 报道将癫痫归因于 SLE,并占病人的 11%。1902 年, Sequira 和 Belean 研究了盘状红斑狼疮和播散性红斑狼疮病例后,提出雷诺现象、四肢末端缺氧和肾炎,可为其共有的特点。

1908 年, Alfred Kraus 和 Carl Bohac 认识到狼疮会引起的肺损害。

1923 年, Emanuel Libman 和 Benjamin Sacks 报道了 SLE 可伴有非细菌性疣状赘生物的心内膜炎,被称之为 Libman-Sacks 病。这对本病的认识有着重要贡献,1924 年, Libman 和 Sacks 在描述心脏病变同时也发现了脾的病理异常,即洋葱皮(onion skin)样脾动脉周围纤维化病变。Kaiser 发现此病理异常在其 SLE 病例中占 83%,而在其他疾病中仅占 3%。最初,皮肤受累红斑狼疮是最重要的表现,然而, George Belote 和 H. S. Ratner 证实无皮肤受累的患者依旧出现 Libman-Sacks 的心内膜炎表现。

1935 年, George Baeh 和 A. D. Pollack 等通过对 23 例 SLE 的病理研究,确定出一种特殊类型的肾炎,约占 56%(13 例),其对 SLE 是特异的。这最常见和最具特征性的肾小球改变是毛细血管壁玻璃样增厚,称之为金属丝圈改变(wirelooplesion)。

1943 年,首次报道了 SLE 病人可有精神异常。1945 年 Jarcho 和 Daly 描述神经系统的不同

同表现可归因于脑血管炎。1953年有由于脊髓血管炎病变引起截瘫的SLE病例报道。

在SLE作为一个全身性疾病,对其认识逐步深入后,人们逐渐认识到心、肺、神经系统、肾、消化系统和淋巴系统等多系统和多器官均可受累。

(三)现代时期

1948年,Malcolm Hargraves在SLE病人的骨髓细胞中发现了一些包含有“特殊的染紫色的无结构的球状体”,这种细胞被称之为狼疮细胞。随后在阳性病人的外周血涂片中也证实了狼疮细胞存在,并伴有多形白细胞的形成,狼疮细胞的发现具有很重要的临床和理论意义,从而引导人们开始进行SLE病因和发病机制的研究。

1954年,Miescher和Fauconnet发现被细胞核吸附过的狼疮患者血浆能抑制狼疮细胞现象,推测在血浆中有一种球蛋白能够与细胞核发生反应或破坏细胞核。

1954年,Leonhardt首先报道了SLE的家族发病情况,以后由Arnett和Shulman所研究。继之,在过去的20年中报道了SLE的家族聚集性,在单合子双胎中发生SLE的一致性、遗传标记和SLE的联系。现今分子生物学技术已用于研究SLE病人白细胞相关抗原(HLA)Ⅱ类基因,以确定这些细胞表面分子的特异性氨基酸序列,后者与辅助性T细胞抗原的存在相关联。这些研究确定了SLE的遗传血清亚组以补充早前报道的临床血清亚组。希望通过在该领域的研究工作能确定SLE的病因(例如病毒抗原/蛋白)。

1955年,Moore和Lutz^[3]等发现系统性红斑狼疮患者梅毒血清反应生物学假阳性。

1956年,Tan和Kunkel在SLE血清中检测出一种细胞质的核糖核蛋白(RNP)抗体,将其称为抗Sm抗体,虽然该抗体仅在1/3的病例中发现,但对SLE具有高度特异性,人们称之为SLE的“标志抗体”。

抗核抗体研究的进展,不仅对于识别SLE的临床亚型,而且对了解本病的病因及发病机制具有重大意义。

1957年三个实验室几乎同时证实了在一些SLE病人血清中有能与DNA特异地起反应的抗DNA抗体。

1958年,George Friou等应用间接免疫荧光法来测定抗核抗体^[4],确定SLE病人荧光抗核抗体(FANA)阳性率在95%~98%。抗核抗体的发现,较之狼疮细胞具有更高的临床价值,从而更激发人们对SLE免疫病理和发病机制的研究兴趣,使SLE研究进入了自身抗体的新时代。

现代时期SLE研究另外两个重要进展是有关SLE动物模型的研究以及对SLE发病遗传素质的认识。

SLE的第一个动物模型是新西兰黑鼠/白鼠(NZD/NZW)的F1杂种鼠。对这种鼠模型研究已提出了许多观点,诸如该病的自身抗体形成的免疫发病机制、免疫耐受的机制、肾小球肾炎的发生和性激素在病程中的致病作用。另有一些动物模型,包括BXSB和MRL/lpr鼠以及犬自然发生的SLE的症状用于SLE研究。

1971年,美国风湿学会首先提出系统性红斑狼疮的诊断及其分类标准,该学会鉴于风湿热、类风湿关节炎和红斑狼疮在美国本土以及邻国加拿大、墨西哥等国发病率的增加,拟从这些疾病中区别各病的特征,将系统性红斑狼疮的诊断标准化,于是在美国全国52个风湿病门诊和其他美国医院的协助下,应用各种比较精确的方法进行诊断。在这些病人中寻找类似于系统性红斑狼疮和典型风湿或风湿性关节炎与另一些非风湿病进行对比,再从中提取21个临

床特征,归纳出 14 条标准。如果一个病人有其中四条或四条以上的病症出现,将被确诊为系统性红斑狼疮。此后,由于血清免疫检测技术的发展,美国风湿学会又于 1982 年又重新修订这一诊断标准,将 ANA 和抗 ds-DNA 的检测纳入到这一标准中。

(四) 系统性红斑狼疮的治疗进展

1894 年,Payne 首先报道,应用奎宁治疗 SLE 有效,4 年后应用水杨酸盐结合奎宁治疗也认为有所裨益。直到 20 世纪中叶,梅奥诊所的 Philip S. Hench^[5]发现肾上腺皮质激素(氢化可的松)治疗类风湿关节炎,Edward C. Kendal 和 Tadeus Reichstein 进一步对肾上腺皮质激素及其结构和生物效应进行研究,使 SLE 的治疗取得突破性进展,他们于 1950 年共同荣获诺贝尔医学奖。

目前皮质激素类药物依旧是 SLE 病人最重要和最有效的治疗手段。但长期应用引起的毒副作用:如骨密度下降、体重增加、库欣综合征的特点、高血压、糖尿病、青光眼、白内障的形成,以及免疫抑制引起的继发性感染的风险,限制了激素的应用。

抗疟药物^[6]通过抗炎、免疫抑制、光保护作用、抗血小板聚集及降低血脂等作用,主要应用于轻、中度脏器受累的系统性红斑狼疮,在改善病情、维持病情稳定及预防疾病复发中可发挥重要作用。该类药物安全有效、耐受性良好,主要用于皮肤和关节受累者。

20 世纪 60 年代 NIH 和 Mayo Clinic 进行了一系列关于环磷酰胺治疗 SLE 的临床随机对照试验,其结论认为间歇静脉 CTX 冲击治疗在控制肾脏病变进展、诱导病情缓解和保护肾功能方面明显优于单独应用泼尼松,从而奠定了 CTX 作为弥漫增殖型 LN(Ⅳ型)治疗的重要药物的基础^[7]。

来氟米特(LEF)是治疗类风湿关节炎(RA)的一种新药,来氟米特(LEF)是一种新型的免疫抑制药,能显著抑制 T/B 淋巴细胞增殖。1985 年,Bartlett 首先将来氟米特应用于大鼠佐剂关节炎模型,初步揭示出该药物的免疫抑制和抗炎作用,此后多中心临床试验显示,来氟米特具有免疫抑制及抗增殖作用,LEF 联合糖皮质激素能有效诱导治疗增殖性狼疮肾炎(LN),耐受性良好。然而,来氟米特单独使用治疗狼疮是否有效,以及它是否能负性调节固有免疫还不清楚。

1998 年,Briggs 等^[8]首次将霉酚酸酯(MMF)用于激素抵抗型和(或)复发性肾病综合征的治疗。MMF 对 SLE 治疗的研究主要集中于增殖性狼疮肾炎,其机制与 MMF 可抑制肾小球、肾小管以及间质细胞的增生有关^[9]。

甲氨蝶呤是一种细胞毒免疫抑制药,甲氨蝶呤能明显地抑制淋巴细胞增殖,从而直接或间接地抑制 B 细胞产生抗体,起到免疫抑制及减轻炎症反应作用。甲氨蝶呤广泛应用于类风湿关节炎的治疗,近年逐渐开始用于系统性红斑狼疮的治疗。

SLE 患者血清 IL-6 水平升高,目前 I 期临床试验的显示对大多数患者的疾病活动性明显改善,但不良反应表现为中性粒细胞减少症^[10]。IL-10 是一种由淋巴细胞和单核细胞产生的抑制因子,系统性红斑狼疮和抗 IL-10 单克隆抗体增加,IL-17 被描述在一些自身免疫性疾病,发挥致病作用,包括系统性红斑狼疮,Th17 细胞,辅助性 T 细胞群体的一个子集,是 IL-17 的主要的生产者,虽然 CD8⁺和其他 T 细胞也有报道分泌 IL-17,目前只限于实验研究,用于治疗 SLE 的治疗还有待观察。

1996 年 1 例 46 岁女性患者于意大利首次接受造血干细胞移植并获得成功^[11],我国也于 20 世纪 90 年代开展造血干细胞治疗 SLE,取得较好的效果,但仍存在复发率高、费用昂贵等

实际问题。

SLE的发病与自身反应性T淋巴细胞的介导密切相关,利用自身反应性T细胞进行免疫,抑制患者体内的自身免疫反应来缓解病情。2001年北京大学人民医院风湿免疫科在国内外首次用T淋巴细胞疫苗对SLE患者进行免疫治疗^[12],安全性和近期有效性方面均收到较好的疗效。

近年来,随着对SLE发病机制的深入研究,靶向治疗生物技术药物作为治疗SLE的新型药物,在临床应用中显示出良好的前景。许多研究表明高水平的Blys表达可以诱发多种自身免疫性疾病,如SLE、干燥综合征等,用抗B淋巴细胞刺激因子(Blys)的单克隆抗体直接抑制B淋巴细胞的功能。2011年3月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了第一个狼疮靶向治疗药物:人源化单抗Belimumab^[13],用于系统性红斑狼疮(SLE)的治疗。2014年4月16日,国际工作组^[14]提出了以“临床证据”和“推荐级别”为评估指标的关于SLE目标治疗的推荐意见,为靶向治疗提供指导。

SLE患者Th细胞表达异常高水平的CD40L,Davis^[15]等研究了CD40L的单克隆抗体在人类SLE患者中的作用。在一期临床研究中发现SLE患者对该种单克隆抗体具有良好的耐受性与安全性,然而在Ⅱ期双盲临床试验中,患者中没有发现具有统计学差异的症状改善。

2014年,Senejani等^[16]发现了导致小鼠狼疮的基因突变-POLB。研究人员构建了突变POLB小鼠模型,小鼠表现出DNA合成慢和DNA表达量低的症状,随后出现了类似于系统性红斑狼疮的疾病特征,包括皮炎和肾病。Ellyard等^[17]通过对一名年轻的系统性红斑狼疮患者进行DNA测序,发现了导致该疾病的一个特殊的突变基因——TREX1。TREX1突变体会导致患者的细胞产生 α 干扰素, α 干扰素已是临床试验中治疗成人患者的药物靶标。这些研究,为狼疮个体化的治疗提供依据。

SLE经历了20世纪的发展过程,特别是近年来随着基因组技术的突破性进展,人们对它的认识有了很大的提高,应该说是值得回顾的。期望对本病的免疫病理发病机制有更深入的了解和研究出更为有效的防治方法。

二、中医学对于系统性红斑狼疮的认识

红斑狼疮在历代中医古籍中,并没有确切的名称。早在汉代,《金匱要略》就对狼疮面部皮损表现有详细的论述,“阳毒之为病,面赤斑斑如锦纹”,书中记载,本病的发生与感受疫毒有关,血分热盛,故面部起红斑如锦纹,并提出用升麻鳖甲汤来治疗本病。在隋代的《诸病源候论》将其描述为“茱萸丹”,“丹发初从背起,遍身如细缣,谓之茱萸火丹也”,热毒风邪搏于气血,故见皮肤局部皮色红,初发疹起,多从背部漫及全身,大者如钱,小者如麻豆,肉上粟状如鸡冠肌理,由火毒之重者,故使赤深而得名,在治疗上,提出治宜清热凉血,方选升麻膏外敷,或羚羊角煎汤外洗,或用赤小豆为末用鸡子清调匀涂擦局部。在清代,《医宗金鉴·外科心法要诀》中记载:“猫眼疮,一名寒疮,每生于面及遍身初起形如猫眼……光彩闪烁无血,但痛痒不常”,并提出本病的发生与“脾经久郁湿热,复被外寒凝结而成”有关,在治疗上“宜服清肌渗湿汤,外敷真君妙贴散”。此外,根据其面部皮损,斑疹红赤如丹涂之状,形如蝴蝶,故有“红斑蝴蝶”“蝴蝶丹”“马缨丹”“鬼脸疮”之称。根据其病因,按照卫气营血辨证,本病有“温毒发斑”“热毒发斑”等一系列名称,根据其诱因,烈日暴晒后斑疹加重,当属“日晒疮”范围,明代申斗垣在《外科启玄》中最早提到“日晒疮”一词,其病因乃由“三伏炎天,勤苦之人,劳于工作,不惜身命,受酷日

晒曝”而成。

根据其临床表现,有80%在临床上有发热症状,古籍称为“痹热”“热痹”。正如《素问·痹论》所云:“其热者,阳气多,阴气少,病气胜,阳遭阴,故为痹热。”《素问·四时刺逆从论》也云:“厥阴有余病阴痹,不足病生热痹。”本病常由情绪激动或受寒冷所诱发,表现为手指阵发性对称性发白、发绀和潮红,与中医学所描述的“血痹”“手足厥冷”相似。经文曰:“邪入于阴则为血痹。”《中藏经·五痹》曰:“血痹者……其脉左寸口脉结而不流行,或如断绝者是也。”《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》曰:“夫尊荣人骨弱肌肤盛,重因疲劳汗出,卧不时动摇,加被微风遂得之……”说明血痹是由于缺乏锻炼,卫气虚弱,失于卫外,正气亏虚,“汗出”时营卫不和,腠理疏松,藩篱不固,一遇疲劳,极易汗出,阳气再伤,此时感受风邪,内因与外因相互作用,血行痹阻遂发为本病。《素问·厥论》曰:“凡厥者,阴阳气不相顺接,便为厥。厥者,手足厥冷者是也。”这与本病导致的双手苍白厥冷相吻合。系统性红斑狼疮患者常出现对称性多关节疼痛、肿胀,通常不引起骨质破坏。系统性红斑狼疮出现关节症状笼统地称为“痹病”或“周痹”。《素问·痹论》中有“风寒湿三气杂至,合而为痹,其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为著痹”之说。多由人体正气不足、营卫失调、风寒湿等邪乘虚侵袭,合而为病,或日久正虚,内生痰浊、瘀血、毒热,正邪相搏,使肌肤、经络、血脉、筋骨,甚则脏腑的气机闭阻,出现关节肌肉疼痛、肿胀等症状。“周痹”,即周身气血痹阻之意,“此内不在脏,而外未发于皮,独居分肉之间,真气不能周,故命曰周痹。”《灵枢·周痹》言:“周痹者,在于血脉之中,随脉以上,随脉以下,不能左右,各当其所。”SLE患者全身大小关节、四肢腰背肌肉均可累及,一身尽痛。如清·沈金鳌在《杂病源流犀烛》曰:“更有周痹,由犯三气遍及于身,故周身俱疼痛也。”其病因病机乃由风寒湿三气外袭,人体的真气(营卫之气)不能通达,邪阻于一侧皮肤血脉分肉之间形成。脾主身之肌肉,“脾痹者,四支懈惰,发咳呕汁,上为大塞”“淫气肌绝,痹聚在脾”。内脏损害系统性红斑狼疮病情错综复杂,往往累及内脏。正如《内经·痹论》曰:“五脏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也”,此可统归于“虚劳”范畴。本病多虚实夹杂,如以腿跗浮肿,肿胀为主,称为“水肿”,或“水膨”,以胸胁胀满、胸痛气憋为主,称为“悬饮”。

1985年,我国第二次全国风湿病会议制订出新的系统性红斑狼疮诊断标准,并经国内27个不同地区医学院校或省级医院验证。该标准不仅与美国标准的敏感性及特异性十分近似,而且对早期或不典型系统性红斑狼疮的诊断更优于美国标准。2010年,中华医学会风湿病学分会经修订后再次颁布了系统性红斑狼疮诊断及治疗标准。在诊断方面,20世纪80年代以来,随着抗核抗体等检测的开展,我国系统性红斑狼疮病人早期明确诊断的比例大大提高,总人数增加了,但是危重病人的比例明显下降,特别是早期诊断有助于早期治疗,能有效地控制疾病的发展,患者的预期生命逐渐延长。

2010年,北京协和医院风湿免疫科以开展国家“十一五”科技支撑计划课题——《系统性红斑狼疮(SLE)的临床诊断、综合治疗的研究》为契机,牵头国内106家医疗单位,组成中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR),在严格培训、研究制定操作手册的基础上,成功采集了全国2170例系统性红斑狼疮患者的临床数据和随访资料,建立了与临床数据资源相结合的生物样本库和中国系统性红斑狼疮信息系统(简称CSIS),首次报道了我国系统性红斑狼疮的患病特点及危险因素,它为系统性红斑狼疮的发病机制、分子分型等基础研究提供循证医学证据,实现国家对风湿病诊治的规范化管理。

2013年,安徽医科大学皮肤遗传学研究团队通过对12000多名汉族系统性红斑狼疮患者

以及健康对照者的研究,发现了5个与汉族人群发病密切相关的易感基因 ETS1、IKZF1、RASGRP3、SLC15A4 和 TNIP1,并确定了4个新的易感位点,研究同时验证出欧洲人中发现的7个易感基因在汉族人中同样存在^[18]。该项研究首次通过遗传学研究证明了红斑狼疮发病机制中的遗传危险因素在不同人种间具有相同和不同的易感基因,该研究成果对红斑狼疮的预警、临床诊断及新药开发具有重要意义,标志着我国对该病易感基因研究跻身世界先进水平。

参考文献

- [1] Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J*, 2007, 100(9): 896-898.
- [2] Holubar K. Ferdinand von Hebra 1816-1880: on the occasion of the centenary of his death. *Int J Dermatol*, 1981, 20(4): 291-295.
- [3] Moore JE, Shulman LE, Scott JT. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors: interim report. *J Chronic Dis*, 1957, 5(3): 282-289.
- [4] Friou GJ. Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. *Arthritis Rheum*, 1967, 10(2): 151-159.
- [5] Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocotropic hormone. *Ann Intern Med*, 1952, 36(1): 1-38.
- [6] Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(1): 175-178.
- [7] 陈益和, 唐福林. 环磷酰胺在系统性红斑狼疮治疗中的应用. *临床药物治疗杂志*, 2006, 4(1): 34-38.
- [8] Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(2): 213-217.
- [9] 张改连, 黄烽. 霉酚酸酯在系统性红斑狼疮中的应用进展. *中国新药杂志*, 2006, 15(23): 2010-2012.
- [10] Jeon JY, Kim KY, Kim HA, et al. The interleukin 6 receptor alpha gene polymorphisms are associated with clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Int J Immunogenet*, 2013, 40(5): 356-360.
- [11] Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*, 2010, 95(2): 284-292.
- [12] 穆荣, 戴振鹏, 栗占国, 等. T细胞疫苗治疗系统性红斑狼疮的初步临床研究. *中华内科杂志*, 2004(8): 18-21.
- [13] Mitka M. Treatment for lupus, first in 50 years, offers modest benefits, hope to patients. *JAMA*, 2011, 305(17): 1754-1755.
- [14] Van Vollenhoven R F, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 958-967.
- [15] Davis JJ, Totoritis MC, Rosenberg J, et al. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001, 28(1): 95-101.
- [16] Senejani AG, Liu Y, Kidane D, et al. Mutation of POLB causes lupus in mice. *Cell Rep*, 2014, 6(1): 1-8.
- [17] Ellyard JJ, Jerjen R, Martin JL, et al. Identification of a pathogenic variant in TREX1 in early-onset cerebral systemic lupus erythematosus by Whole-exome sequencing. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(12): 3382-

3386.

- [18] Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. J Autoimmun, 2013, 41: 25-33.

第二节 流行病学

20 世纪 50 年代以前,临床医生主要将系统性红斑狼疮作为皮肤病进行诊治,随着研究的深入,认识到红斑狼疮是一病谱性疾病,有无系统性症状是影响病人预后的决定性因素。从病谱中将系统性红斑狼疮(SLE)分离出来加以研究,自 1948 年以来在美国、英国和日本等国家和地区已有 20 多种 SLE 诊断标准相继提出,其中被广大临床医生和研究者接受的是美国风湿病协会(American Rheumatism Association, ARA)于 1971 年制定的 SLE 分类标准。为进一步提高 SLE 诊断标准的灵敏度和特异度,1982 年,美国风湿病学会 Tan 等就 SLE 标准作了大量的科学研究,将 1971 年的 SLE 分类标准修正为 11 项指标。该标准作为 SLE 的主要分类诊断依据,至今已被广泛用于 SLE 临床、血清学、细胞学或病理学分类研究。随着临床免疫学检测技术的发展,一些新的检测指标对 SLE 具有更高的特异度和灵敏度。为适应新形势的要求,1997 年,美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)诊断和治疗标准委员会提议对 1982 年诊断标准中的第十条标准(免疫学异常)进行改进或补充。2009 年,系统性红斑狼疮国际临床协作组(systemic lupus international collaborating clinics, SLICC)为了弥补 97 版诊断标准的不足,更好地满足临床和研究的需要,提出了 SLE 新的诊断标准。迄今为止,国外制定的 SLE 诊断标准均以从自身免疫性疾病病谱中将 SLE 分离出为主要目的,从而保证研究群体的均一性,便于病因的流行病学研究。但这些标准不利于鉴别或发现轻型 SLE,也不能将一些已出现多系统损害但未能满足分类标准的病人列入研究范围内,因此它们对 SLE 发病率的描述性研究及预后相关的观察性研究存在明显的缺陷。各种不同标准对 SLE 的灵敏度和特异度不仅与制定标准时所采用的设计方案和技术条件有关,而且与病人的种族和所处的病期密切相关。为探索制定适合我国 SLE 临床及实验室特征并有利于早期诊断的 SLE 标准,1986 年,中华医学会风湿病学会,委托上海风湿病学会邀请 6 个风湿病专业单位合作进行研究,最后制定出 13 项 SLE 诊断标准(上海标准)。中华医学会风湿病学分会于 2003 年发表的诊治指南则沿用了美国风湿病学会 1997 年推荐的 SLE 分类标准。随着诊断标准的明确和优化,SLE 的流行病学研究也得到了极大的推动。

一、概述

系统性红斑狼疮(SLE)流行病学的中心任务是应用流行病学和临床流行病学的基本原理和方法,研究 SLE 的发生与发展规律,以及临床诊断、预后等问题。其内容主要涉及五大方面:①制定并验证 SLE 的诊断标准;②探讨不同时期、不同人群 SLE 的发病率、患病率和病死率;③明确 SLE 发病的相关因素,包括宿主本身和环境两方面因素;④评估 SLE 病人的预后和生存质量;⑤通过随机对照试验评估医疗措施的效果。常用的评估指标包括以下几个。

1. 患病率 患病率(prevalence)是指某一特定时间内暴露人群中存在着某病病例数所占的比例。

$$\text{患病率} = \frac{\text{特定时间现有的病例数}}{\text{同期平均人口数}} \times 1000\% (\text{或万、10 万})$$

2. 发病率 发病率(incidence)是人群在一定时期内发病频度的指标。

患病率与发病率的区别:两者的分母不一样,患病率的分母是同期平均人口,而发病率的分母主要是受威胁、受暴露人口数。更重要的是分子也不一样,发病率中的病例仅限于新发生的病例,而患病率中的病例包括在调查时存在的所有病例(新病例和老病例)。

$$\text{发病率} = \frac{1 \text{ 年内某病新发病例数}}{\text{同期暴露人口或受检人数}} \times 1000\% (\text{或万、10 万})$$

3. 死亡率和病死率 死亡率为一定地区的人群在一定时期内死亡人数的比例。

(同期平均人口数:指某地1年平均人口数,取6月30日~7月1日调查人口数,或取年初人口数加年终人口数之和除2。)

病死率主要用于临床流行病学,为衡量各种疾病的严重程度,即病人最后转归为死亡的比例,一般以1年为单位。

$$\text{死亡率} = \frac{\text{某年各种原因死亡总人数}}{\text{该人群同年平均人口数}} \times 1000\% (\text{或万、10 万})$$

$$\text{某病病死率} = \frac{\text{同期某病死亡人数}}{\text{某期患该病的总人数}} \times 100\%$$

4. 生存率 生存率是指从疾病临床过程的某一点开始,一段时期后存活病人所占的百分比。

$$\text{生存率} = \frac{\text{观察到几年尚存活的人数}}{\text{观察期初进入观察(或接受治疗开始或手术后出院开始)满几年的病人数}} \times 100\%$$

5. 灵敏度和特异度 每个诊断试验在准确度方面都有两个基本特性,即灵敏度(sensitivity)和特异度(specificity)。灵敏度是指病人组中经诊断检查出阳性人数的比例,余下的为假阴性病人,假阴性率称漏诊率。特异度是指非病人组中经诊断试验检出阴性结果的人数之比例,余下的为假阳性病人,假阳性率称误诊率。

二、发病情况

1. SLE 患病率 国外 SLE 患病率报道主要来自美国、加拿大、英国、澳大利亚、新西兰、丹麦、瑞典、挪威、爱尔兰、西班牙、库拉索岛、希腊、冰岛、沙特阿拉伯等国家和地区(表1-1),各家报道的结果随研究时间、地理位置及研究对象的人选标准等不同而有较大的出入。

美洲大陆报道的患病率为(21~150)/10万,女性患病率为(84~406)/10万。其中加拿大马尼托巴省报道的总体患病率最低,为22/10万;而美国宾夕法尼亚州报道的患病率则达到了150/10万。欧洲的相关研究较多,报道的患病率从7/10万到207/10万,女性患病率从13/10万到197/10万,其中 Hochberg 报道的英国患病率最低,而另外两项英国研究(伯明翰和诺丁汉)报道加勒比黑人、包括女性的患病率都较高,而白人则相对较低。大洋洲澳大利亚和新西兰的研究报道的患病率为(15~93)/10万,总体来说当地原住民的患病率较高,白人的患病率较低。中东仅有沙特阿拉伯患病率的报道,为19/10万,女性稍高为37/10万。

表 1-1 国外不同地区系统性红斑狼疮患病率比较(1975-2000 年)

研究者	国家地区	年份	总患病率 人/10 万(例数)	女性患病率 人/10 万(例数)
美洲				
Uramoto	美国(明尼苏达)	1992	130(—)	—
Maskarinec	美国(夏威夷)	1989	总数 42(454)	总数 74(401)
				非白人 78(315)
				白人 71(86)
Chakravarty	美国(加利福尼亚)	2000	108(—)	总数 184(—)
				非洲裔美国人 406(—)
				西班牙人 139(—)
				亚洲及太平洋岛国 93(—)
				白人 164(—)
	美国(宾夕法尼亚)		150(—)	总数 253(—)
				非洲裔美国人 694
				西班牙人 245(—)
				亚洲及太平洋岛国 103(—)
				白人 203(—)
Naleway	美国(威斯康辛)	2001	79(64)	132(54)
Boyer	美国(阿拉斯加)	1991	112(9)	166(54)
Peschken	加拿大(马尼托巴)	1996	总数 22(257)	—
			原住民 42(49)	—
			白人 21(177)	—
Nossent	库拉索岛	1989	加勒比黑人 48(69)	84(63)
欧洲				
Stahl-Hallengren	瑞典	1986	42(44)	—
		1991	68(41)	—
Voss	丹麦	1994	22(104)	38(93)
Nossent	挪威	1995	50(89)	89(79)
Hochberg	英国	1982	7(20)	13(20)
Johnson	英国(伯明翰)	1991	总数 28(242)	总数 50(227)
			加勒比黑人 112(50)	加勒比黑人 197(48)
			亚洲(印度)47(36)	亚洲(印度)97(35)
			白人 21(155)	白人 36(143)

(续 表)

研究者	国家地区	年份	总患病率 人/10 万(例数)	女性患病率 人/10 万(例数)
Hopkinson	英国(诺丁汉)	1990	总数 25(147)	总数 45(136)
			加勒比黑人 207(21)	—
			亚洲(印度)49(7)	—
			亚洲(中国)93(2)	—
			白人 20(117)	—
Samanta	英国(莱斯特)	1989	总数 26(50)	总数—
			亚洲 64(19)	亚洲(印度)73(13)
			白人 20(31)	白人 32(26)
Molokhia	英国(伦敦)	1999	—	加勒比黑人 177(72)
			—	西非 110(20)
			—	白人 35(66)
Gourley	爱尔兰	1993	25(415)	—
Gudmundsson	冰岛	1984	36(86)	62(77)
Lopez	西班牙	2002	34(367)	58(324)
Alamanos	希腊	2001	38(193)	67(170)

中东

Al-Arfaj	沙特阿拉伯	1992	19(2)	37(2)
----------	-------	------	-------	-------

大洋洲

Bossingham	澳大利亚	1996—1998	总数 45(108)	—
			原住民 93(26)	—
Segasothy	澳大利亚	1999	原住民 74(18)	—
			白人 19(6)	—
Anstey	澳大利亚	1991	原住民 52(13)	原住民 100(13)
Hart	新西兰	1980	总数 18(136)	—
			波利尼西亚人 51(34)	—
			白人 15(96)	—

a. Chakravarty 使用国家住院数据库,调整每年 SLE 患者住院比例的估计。Hochberg 使用英国全科医生研究数据库。Gudmundsson 使用医院记录。Al-Arfaj 使用一项随访观察研究。其他研究使用多种不同类型的医疗记录。

b. 可能时提供年龄调整后的率。

c. 基于 2 个或者更多病例时提供特殊种群的估计。

d. “—”数据未报道。