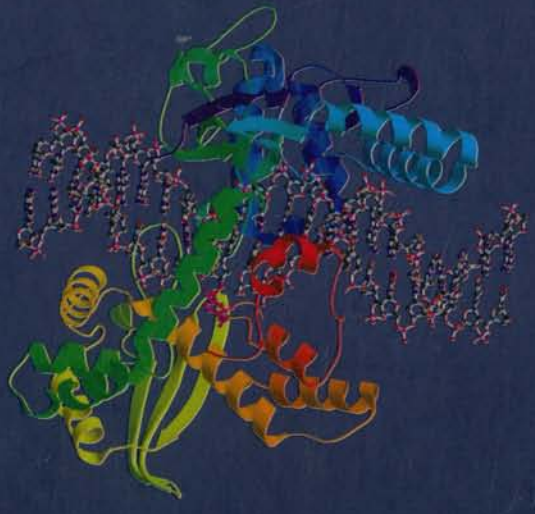
现代临床药物治疗学丛书

XIANDAI FENGSHIBING YAOWU ZHILIAOXUE

现代风湿病药物治疗学

主编◎韩坚海



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

需要全本请访问 www.ertongbook.com

·现代临床药物治疗学丛书·

现代风湿病药物治疗学

XIANDAI FENGSHIBING YAOWU ZHILIAOXUE

主　　编　韩星海

主　　审　孟济明

副 主 编　（以姓氏笔画为序）

赵东宝　蔡　青　管剑龙

主编助理　闾坚强

人民军医出版社

People's Military Medical Press

北　京

图书在版编目(CIP)数据

现代风湿病药物治疗学/韩星海主编. —北京:人民军医出版社,2005.5
ISBN 7-80194-362-7

Ⅰ.现… Ⅱ.韩… Ⅲ.风湿病—药物疗法 Ⅳ.R593.21

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 051598 号

策划编辑:姚 磊 **加工编辑**:郭 颖 **责任审读**:余满松
出 版 人:齐学进
出版发行:人民军医出版社 **经销**:新华书店
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 **邮编**:100842
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www. pmmp. com. cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 **装订**:春园装订厂
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:34 **字数**:788 千字
版次:2005 年 5 月第 1 版 **印次**:2005 年 5 月第 1 次印刷
印数:0001～3500
定价:78.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换
电话:(010)66882585、51927252

内容提要

本书是现代临床药物治疗学丛书的一个分册，由第二军医大学知名的风湿病专家、教授撰写。书中系统、详细地介绍了各种风湿病药物治疗的作用机制、治疗原则、治疗方案、临床药物的合理选用、药物治疗的注意事宜及相关的经验教训，有关药物的特殊效果、副作用等。不仅重点介绍了风湿病的规范性药物治疗，而且重点介绍了作者的临床用药经验，详细综述了国际、国内当前风湿病药物治疗的最新学术进展和临床动态；突出介绍了现代风湿病治疗的新药物，以及药物治疗的新理论、新概念、新方法。本书内容新颖，实用性、指导性强，是一部指导专科医师提高治疗水平很好的参考书，适合内科医师参阅，也可供医学生、研究生学习。

责任编辑　姚　磊　郭　颖

编著者名单

主　　编　韩星海

主　　审　孟济明

副 主 编　（以姓氏笔画为序）

赵东宝　蔡　青　管剑龙

主编助理　闾坚强

编 著 者　（以姓氏笔画为序）

王　卓　刘　彧　张兰玲　单琤琤

孟济明　赵东宝　施冶青　徐卫东

韩星海　蔡　青　管剑龙　戴生明

序

随着生物医学科学的迅猛发展，风湿性疾病的诊疗观念和诊疗方法也有了长足的进步，统一了诊断标准，逐渐完善了各种疾病的诊疗常规，强调早期联合药物治疗，初步开展了自体干细胞移植及基因治疗等，但也还存在着不少亟待研究解决的问题。这本书就是本着"总结经验"、"提高诊治水平"的目标，应人民军医出版社之邀进行编写的。

风湿性疾病的治疗是一个复杂、系统的工作。大多数风湿性疾病病因未明，且病谱广、病程长、病情又复杂多变；还没有"特效"治疗手段，很少对因性疗法。因此，整个治疗过程都需要在患者、医护人员、家属、社会的共同努力与配合下才能顺利完成。

诊断明确之后，药物治疗是治疗的重要手段。但影响治疗效果的主要因素，一是病情本身的严重程度；二是对疾病的认知程度；三是患者、家属对治疗工作的顺应性。对医师而言，正确把握病情是治疗成败的关键。当前治疗结缔组织病的主要策略是：针对贯穿于整个疾病过程中的免疫损伤，如用非甾体抗炎药或小剂量糖皮质激素或某些生物制剂减轻炎症反应，解除病痛；用免疫调节药或大剂量糖皮质激素及免疫抑制制剂遏制某些免疫操作；用手术或放射线或核素进行滑膜切除；用干细胞移植重建免疫系统等。这就要求医师对病情有深刻的认识，对各种药物的特性有全面的掌握，才能制定出个体化最适治疗方案，使疗效最大化，毒副作用最小化。应当特别注意的是，这个治疗策略仍不能从根本上祛除病因，而长期使用其毒副作用也较大，有许多值得研究和提高的地方。这也是本书用近五分之一篇幅介绍相关基础理论的初衷，期望早日有新的对因治疗的突破。

我们希望这本书能对临床工作有所助益，能成为通向"治愈"目标的一座小桥。不妥之处，敬祈指正。

孟济明

于第二军医大学长海医院

前言

随着临床医学的全面和快速发展，人们已经认识到，风湿病是临床常见病、多发病，以致残率高、多系统受损为特点，严重危害着人民的身体健康。由于客观的历史原因，与临床其他学科相比，风湿病专业在我国起步较晚，是最年轻的临床学科之一。中华风湿病学会自1985年正式成立，至今已走过近20个春秋。在老一辈专家教授的大力倡导及积极推动下，我国的风湿病专业得到了较快普及，诊治水平也有了较大提高。但我们也清楚地看到，风湿病专业在我国的发展目前还很不平衡，许多医院还无风湿病专业科室，从事该专业的临床医师相对较少，一些省、市尚未成立风湿病学会，各地的临床诊治水平也参差不齐。因此，从发展的角度看，我国的风湿病专业领域更有着努力奋斗的空间。

近年来，随着国、内外对风湿病研究的不断深入，有关临床诊治的理论水平及实践水平都有了较大的提高。药物治疗是内科的主要治疗手段，有关风湿病的药物治疗 随着临床经验的不断积累及新型抗风湿病药物的频频问世而有了较快的发展。近20年来，有关风湿病的著作已不少见，对普及和提高我国风湿病专业水平起到了重要作用。然而，迄今为止尚无一本系统介绍风湿病药物治疗学的专著问世。为此，在老一辈专家的鼓励和指导下，在第二军医大学附属长海医院领导的支持和关心下，我们编写了这本《现代风湿病药物治疗学》。该书是人民军医出版社现代临床药物治疗学系列丛书之一，其得以出版特别要感谢长海医院临床药理基地胡晋红主任、人民军医出版社姚磊主编的关心和帮助。

本书共分三篇27章。第一篇着重结合风湿病的病理学基础介绍抗风湿病药物的基本药理学；第二篇主要介绍当前常用的抗风湿病药物；第三篇则对常见的风湿病及药物治疗学做各论介绍。全书力求向读者展现风湿病药物治疗学的现状、治疗学研究中新的学术观点、新的理论及新的实践进展。

本书的编写者均为风湿免疫科的业务骨干，具有多年的临床经验及深厚的理论基础。同时，还邀请了我院药理学及病理学的部分专家参与了编写工作。编写者本着认真细致、一丝不苟的精神，每个章节都经过反复修改并检索查阅了近6年来国内、外相关的文献，这其中，部分研究生参与了编写的过程。全书各章节都得到我院老专家、教授的认真审核。由于作者各人行文风格不同，加上编者水平所限，书中遗漏或错误之处在所难免，恳望读者批评、指正。

韩星海

于第二军医大学长海医院

现代临床药物治疗学丛书

总编委会名单

名誉主编 白书忠

主　　编 芮耀诚　胡晋红　姜远英

副 主 编 袁天锡　张万年　殷　明　刘忠令

主　　审 龙　焜　崔若兰

编　　委 （以姓氏笔画为序）

万谟彬	第二军医大学长海医院感染科	主任医师、教授
王　卓	第二军医大学长海医院药学部	主管药师
王亚杰	第二军医大学长海医院肿瘤科	主任医师、教授
王健民	第二军医大学长海医院血液科	主任医师、教授
方　风	第二军医大学长海医院儿科	主任医师、教授
石　晶	第二军医大学长海医院药学部	副研究员
龙　焜	第二军医大学长海医院药学院药理教研室	教授
刘忠令	第二军医大学长海医院呼吸内科	主任医师、教授
许国明	第二军医大学长海医院消化内科	主任医师、教授
孙颖浩	第二军医大学长海医院泌尿外科	主任医师、教授
芮耀诚	第二军医大学药学院药理教研室	教授
李　珍	第二军医大学长海医院药学部	副主任药师
李　强	第二军医大学长海医院呼吸内科	主任医师、教授
李万亥	第二军医大学药学院药理教研室	教授
李兆申	第二军医大学长海医院消化内科	主任医师、教授
邹大进	第二军医大学长海医院内分泌科	主任医师、教授
闵碧荷	第二军医大学长海医院血液科	主任医师、教授
宋洪杰	第二军医大学长海医院药学部	主管药师
余猛进	第二军医大学长海医院急诊科	副主任医师副教授
沙金燕	第二军医大学长海医院妇产科	主任医师　教授
张万年	第二军医大学药学院药化教研室	教授
张俊年	第二军医大学药学院生化教研室	副教授
陈玉林	第二军医大学长海医院烧伤科	主任医师、教授
范国荣	第二军医大学长海医院药学部	副主任药师

周水森	第二军医大学长海医院耳鼻咽喉科	主任医师、教授
郑惠民	第二军医大学长海医院神经内科	主任医师、教授
孟济明	第二军医大学长海医院风湿免疫科	主任医师、教授
胡晋红	第二军医大学长海医院药学部	主任医师、教授
姜远英	第二军医大学药学院药理教研室	教授
秦永文	第二军医大学长海医院心内科	主任医师、教授
袁天锡	总后卫生部药材局	局长、教授
袁伟杰	第二军医大学长海医院肾内科	主任医师、教授
顾　军	第二军医大学长海医院皮肤科	主任医师、教授
殷　明	第二军医大学药学院药理教研室	教授
高　申	第二军医大学药学院药剂教研室	教授
陶　沂	第二军医大学长海医院神经内科	副主任医师、副教授
黄　矛	第二军医大学药学院药理教研室	教授
崔若兰	第二军医大学长海医院肾内科	主任医师、教授
韩丽荣	第二军医大学长海医院眼科	主任医师、教授
韩星海	第二军医大学长海医院风湿免疫科	主任医师、教授
霍正禄	第二军医大学长海医院急诊科	主任医师、教授
魏水易	第二军医大学药学院药事管理教研室	副教授

目 录

第一篇 风湿性疾病药物治疗学概论

第一章 风湿性疾病的命名与分类 …… (3)
第一节 风湿性疾病的命名 …… (3)
第二节 结缔组织病的分类 …… (4)
第二章 免疫与免疫损伤 …… (6)
第一节 抗 原 …… (6)
第二节 T淋巴细胞 …… (11)
第三节 B淋巴细胞 …… (25)
第四节 其他免疫细胞 …… (34)
第五节 免疫应答效应 …… (38)
第六节 免疫调节 …… (41)
第七节 免疫损伤 …… (46)
第三章 炎症、炎性介质与细胞因子 …… (51)
第一节 炎症反应 …… (51)
第二节 炎性介质 …… (55)
第三节 细胞因子 …… (59)
第四章 结缔组织病基本病理 …… (69)
第一节 细胞、组织的损伤与适应 …… (69)
第二节 组织损伤的修复 …… (71)
第三节 局部血液循环障碍 …… (73)
第四节 常见结缔组织病的临床病理 …… (76)
第五章 结缔组织病的诊断 …… (81)
第一节 结缔组织病的临床标志 …… (81)
第二节 结缔组织病的标记性抗体 …… (82)
第三节 结缔组织病的分化、混合、移行与重叠 …… (85)
第六章 结缔组织病的治疗 …… (87)

第二篇　风湿病临床常用药物

第七章　药物学基本理论 …… (91)
第一节　药剂学及生物药剂学基础 …… (92)
第二节　药代动力学 …… (97)
第三节　药效动力学 …… (102)
第四节　疾病对药物的影响 …… (111)
第五节　治疗药物监测与个体化给药 …… (116)
第六节　时间药物学 …… (119)
第七节　药物不良反应及药源性疾病 …… (123)
第八章　非甾体抗炎药和止痛剂 …… (132)
第一节　总　述 …… (132)
第二节　各种非甾体抗炎药及止痛剂 …… (145)
第九章　慢作用药 …… (157)
第一节　氯喹与羟氯喹 …… (157)
第二节　金制剂 …… (161)
第三节　青霉胺 …… (168)
第四节　柳氮磺胺吡啶 …… (171)
第十章　免疫抑制剂 …… (178)
第一节　甲氨蝶呤 …… (178)
第二节　来氟米特 …… (182)
第三节　霉酚酸酯 …… (184)
第四节　环孢素 …… (185)
第五节　他克莫司 …… (188)
第六节　西罗莫司 …… (189)
第七节　雷公藤 …… (189)
第八节　其他 …… (195)
附：　免疫激动剂 …… (197)
第十一章　细胞毒药物 …… (200)
第一节　概述 …… (200)
第二节　环磷酰胺 …… (200)
第三节　硫唑嘌呤 …… (202)
第四节　苯丁酸氮芥 …… (203)
第十二章　糖皮质激素 …… (205)
第十三章　软骨保护剂 …… (217)
第十四章　抗痛风药 …… (230)
第十五章　抗抑郁药 …… (234)

第一节　病因及临床表现……（234）
第二节　药物治疗……（235）
第十六章　骨骼肌松弛药及神经阻滞剂……（237）
第一节　骨骼肌松弛药……（237）
第二节　神经阻滞剂……（239）
第十七章　抗凝药及溶栓药……（241）
第一节　抗凝药……（241）
第二节　常用血小板抑制剂……（244）
第三节　溶栓制剂……（244）
第十八章　新型生物制剂……（247）
第一节　针对炎症细胞招募过程的生物制剂……（247）
第二节　针对 T 细胞功能的生物制剂 ……（249）
第三节　针对细胞因子的生物制剂……（251）
第四节　针对滑膜细胞增殖和功能的生物制剂……（256）
第十九章　放射性核素……（259）
第一节　全身性放射性核素治疗……（259）
第二节　放射性滑膜切除术……（260）
第二十章　重度免疫抑制和造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病……（265）

第三篇　风湿病治疗各论

第二十一章　弥漫性结缔组织病……（275）
第一节　系统性红斑狼疮……（275）
第二节　硬皮病……（288）
第三节　多肌炎……（295）
第四节　嗜酸性筋膜炎……（301）
第五节　结节性脂膜炎……（303）
第六节　血管炎与其他血管炎病……（304）
第七节　干燥综合征……（333）
第八节　重叠与混合结缔组织病……（339）
第九节　成人斯蒂尔病……（343）
第二十二章　关节及其周围组织疾病……（351）
第一节　类风湿关节炎……（351）
附：费尔蒂(Felty)综合征 ……（369）
第二节　幼年类风湿关节炎……（372）
第三节　与脊柱相关的关节炎……（382）
第四节　与感染相关的关节炎……（393）
第二十三章　骨与软骨疾病……（420）

第一节　骨关节炎……（420）
第二节　骨质疏松症……（431）
第三节　畸形性骨炎……（436）
第四节　弥漫性特发性骨肥厚……（438）
第五节　致密性骨炎……（439）
第六节　复发性多软骨炎……（440）
第七节　骨坏死……（442）
第二十四章　局部结缔组织病……（446）
第一节　解剖畸形症……（446）
第二节　关节旁疾病……（454）
第三节　椎间盘突出症……（455）
第四节　特发性腰痛……（456）
第五节　疼痛综合征……（456）
第六节　关节内游离体……（461）
第二十五章　其他系统疾病引致的关节病……（463）
第一节　盐类结晶引起的关节病……（463）
第二节　淀粉样变……（476）
第三节　内分泌病相关性关节炎……（482）
第四节　神经系统疾病……（485）
第五节　血液系统疾病……（489）
第六节　消化系统疾病……（496）
第二十六章　原发性免疫缺陷病……（508）
第一节　概述……（508）
第二节　X-连锁无丙种球蛋白血症　……（512）
第三节　选择性 IgA 缺陷症　……（513）
第四节　原发性补体系统缺陷症……（513）
第五节　腺苷脱氨酶缺陷症……（515）
第六节　嘌呤核苷磷酸化酶缺陷症……（515）
第二十七章　遗传及先天性异常……（517）
第一节　家族性地中海热……（517）
第二节　先天性多发关节弯曲症……（518）
第三节　关节过度活动综合征……（518）
第四节　进行性骨化性肌炎……（519）
第五节　先天性髋关节发育不良……（520）
第六节　先天性结缔组织代谢异常……（521）

第一篇

风湿性疾病药物治疗学概论

第一章　风湿性疾病的命名与分类

第一节　风湿性疾病的命名

风湿病学是一门有着悠久历史的学科。公元前4世纪，《希波克拉底全集》第一次使用Rheuma一词，是指因“体液流动”引致的疼痛。到中世纪，Baillon(1538～1616)首次用Rheumatism表示急性关节炎，因此被后人尊崇为“风湿病之父”。到1942年Klempere提出“弥漫性胶原病”的概念，包括风湿热、慢性类风湿关节炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症和皮肌炎等6种疾病。到18～19世纪冲破了神权的桎梏和体液论的束缚，解剖学、病理学、微生物学、生理学、生物化学等已积累了相当丰富的知识。1952年，Ehrich建议将胶原病统称“结缔组织病”，但此一概念仍局限于少数几种弥漫性结缔组织病。到1969年大高裕一提出广义结缔组织病的概念，作为体内结缔组织发生的各种疾病的总称，因过于泛化，所指不确，未被采纳。

从1928年国际抗风湿联盟(International League Against Rheumatism)成立算起，至今也不过70余年的历史，因而风湿病仍是一门新兴的学科。尤其是近20年来，随着免疫学、遗传学、分子生物学及临床医学的迅速发展，人们对风湿病的认识有了很大提高，不再仅以症状和体征进行疾病的命名与分类，而是深入到组织胚胎、分子与基因水平，进行科学的、系统的综合与分析。

现将风湿病定义为：结缔组织病(风湿性疾病)是指以结缔组织为主要成分的组织与器官的疾病，包括骨、软骨、关节、肌肉、腱、韧带、筋膜、皮肤、脂肪、血管及免疫系统等疾病。以“风湿病”为通用名，以“结缔组织病”为学名。

这个定义中，以中胚层来源的组织为基础；以结缔组织为主的组织与器官疾病为主要内容；明确了免疫系统的归属；涵盖了当前认识的所有风湿性疾病；也符合依据病理组织与发病机制命名的基本原则。结缔组织由中胚层的间充质(mesenchyma)演变而来。由细胞、纤维和无定形基质等构成固有结缔组织、骨、软骨和血液等4种组织。固有结缔组织又分为疏松及致密结缔组织，构成皮肤(不含上皮)、肌肉、腱、韧带、筋膜、浆膜、各种器官的包膜和支架、血管、免疫细胞和免疫组织等。来源于同一胚层的组织有较大的同源性，对疾病的发生与发展有重要影响，对认识和理解结缔组织病的分化、移行、混合与重叠等具有深层意义。

第二节　结缔组织病的分类

结缔组织病的分类目前尚未统一，即使是世界卫生组织参与的国际疾病分类(ICD)和SNOMED(Systematized Nomenclature of Medicine)对结缔组织病的分类亦未统一。随着医学科学的不断发展，分类的不断修定是很自然的事。美国风湿病学学会命名与分类委员会，从1963年开始，每10年对风湿病的命名与分类进行一次修订，每次修订都有不少变动，1993年修订后共分10大类，54种，180余个亚种：

(1)弥漫性结缔组织病，10种；

(2)与脊柱相关的关节炎，4种；

(3)骨关节炎，2种；

(4)感染所致风湿性综合征，2种；

(5)伴有风湿性疾病的代谢或内分泌疾病，3种；

(6)肿瘤，2种；

(7)神经血管疾病，5种；

(8)骨与软骨疾病，12种；

(9)关节外疾病，4种；

(10)其他有关节表现的疾病，10种。

(Arth Rheum，1993；26：1029－1032)

结缔组织病的这个分类具有一定的权威性。但是，经过10年的实践检验，也不难看出，已有修订的必要。我们依据结缔组织病的上述定义，参照上述分类，作了新的归纳和修订，将结缔组织疾病分为8个大类，56种疾病，150余个亚种：

(一)弥漫性结缔组织病(9种)

1. 红斑狼疮
2. 硬皮病
3. 多发性肌炎
4. 弥漫性筋膜炎
5. 脂膜炎
6. 血管炎与血管病
7. 干燥综合征
8. 重合结缔组织病
9. 成人斯蒂尔病

(二)关节滑膜炎及其周围组织病(4种)

1. 类风湿性关节炎
2. 幼年类风湿性关节炎
3. 与脊柱相关的关节炎
4. 与感染相关的关节炎

(三)骨与软骨疾病(10种)

1. 骨关节炎
2. 骨质疏松症
3. 畸形性骨炎
4. 特发性弥漫性骨肥厚
5. 致密性骨炎
6. 软骨炎
7. 复发性多软骨炎
8. 骨软化
9. 代谢性骨病
10. 骨坏死

(四)局部性结缔组织病(6种)

1. 先天性解剖异常
2. 颈肩痛
3. 腱鞘炎与滑囊炎
4. 椎间盘病
5. 特发性腰背痛
6. 疼痛综合征

(五)其他系统疾病引致的关节炎(7种)

1. 盐类结晶引起的关节炎
2. 淀粉样变性
3. 内分泌疾病引起的关节炎
4. 神经血管疾病引起的关节炎
5. 血液系统疾病引起的关节炎
6. 消化系统疾病引起的关节炎
7. 皮肤疾病引起的关节炎

(六)原发性免疫缺陷病(11 种)

1. 胸腺发育不全
2. X-连锁无丙种球蛋白血症
3. IgA 缺乏症
4. 补体系统缺陷症
5. 常见变异型免疫缺陷病
6. 婴儿暂时性低丙球蛋白血症
7. 严重联合免疫缺陷病
8. 共济失调-毛细血管扩张症
9. Viskott Aidrich Syndrome
10. 周期性中性粒细胞减少症
11. 慢性肉芽肿病

(七)遗传性结缔组织病(6 种)

1. 家族性地中海热
2. 嘌呤核苷磷脂化酶缺乏症
3. 腺苷脱氨酶缺乏
4. 尿黑酸氧化酶缺乏
5. 黏多糖病
6. 先天性结缔组织代谢异常

(八)结缔组织肿瘤和肿瘤样疾病(3 种)

1. 良性结缔组织肿瘤
2. 恶性结缔组织肿瘤
3. 结缔组织肿瘤样病变

(孟济明)

参 考 文 献

1 Klippel JH. Primer on the Rheumatic disease. 11th ed. Athlanta: Published by the Arthritis Foundation, 1997:1－2

2 卢君健主编. 实用结缔组织病学. 北京:人民卫生出版社,1987:1－6

3 成令忠主编. 组织学与胚胎学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997:260－262

4 基础医学编辑委员会. 中国医学百科全书(组织学). 上海:上海科学技术出版社,1998:462－478

5 张乃峥主编. 临床风湿病学. 上海:上海科学技术出版社,1999:1－7