第二十二章 糖 尿 病 **735**

估，后续随访也应定期评估，包括并发症和合并症情况和管理、社会心理状态、病人自我管理情况、营

养状态、社会支持等。

使新诊断的糖尿病病人达到良好血糖控制可延缓糖尿病微血管病变的发生、发展；早期良好控制 血糖可能对动脉粥样硬化性心血管疾病有长期的保护作用(代谢记忆效应),尚可保护β细胞功能以 及改善胰岛素敏感性；全面控制T2DM 的危险因素可明显降低动脉粥样硬化性心血管疾病和微血管 病变的发生风险和死亡风险。故糖尿病管理须遵循早期和长期、积极而理性、综合治疗和全面达标、 治疗措施个体化等原则(表7-22-3)。IDF 提出糖尿病综合管理五个要点(有“五驾马车”之称):糖尿 病教育、医学营养治疗、运动治疗、血糖监测和药物治疗。

**表7-22-3** **糖尿病综合控制目标**

(2017年中国2型糖尿病防治指南)

**检测指标** **目标值**

血糖(mmol/L)

空腹 4.4~7.0

非空腹 ≤10.0

HbAlc(%) <7.0

血压(mmHg) <130/80

HDL-C(mmol/L)

男性 >1.0

女性 >1.3

TG(mmol/L) <1.7

LDL-C(mmol/L)未合并ASCVD <2.6

合并ASCVD <1.8

体重指数(kg/m²) <24

尿白蛋白/肌酐比值(mg/mmol)

男性 <2.5(22mg/g)

女性 <3.5(31mg/g)

或：尿白蛋白排泄率 <20μg/min(30mg/24h)

主动有氧活动(分钟/周) ≥150

应对血糖控制的风险与获益、可行性和社会因素等进行综合评估，为病人制定合理的个体化 HbAlc 控制目标。对大多数非妊娠成人，HbAlc 的合理控制目标为<7%;而对病程短、预期寿命长、 无明显CVD 等病人，可考虑更严格的HbAlc 目标；对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、已有显著 微血管或大血管并发症、糖尿病病程长的病人，应采用较为宽松的HbAlc 目标。

**(** **一** **)糖尿病健康教育**

是重要的基础管理措施，是决定糖尿病管理成败的关键。健康教育包括糖尿病防治专业人员的 培训，医务人员的继续医学教育，病人及其家属和公众的卫生保健教育。每位糖尿病病人均应接受全 面糖尿病教育，充分认识糖尿病并掌握自我管理技能。

**(二)医学营养治疗**

医学营养治疗(medical nutrition therapy,MNT)是糖尿病基础管理措施，是综合管理的重要组成部 分。推荐所有糖尿病病人接受由营养师制订的个体化的医学营养治疗。对医学营养治疗的依从性是 决定病人能否达到理想代谢控制的关键影响因素。其主要目标是：帮助病人制订营养计划和形成良 好的饮食习惯、纠正代谢紊乱、达到良好的代谢控制、减少ASCVD 的危险因素、提供最佳营养以改善 病人健康状况、增加胰岛素敏感性和减缓β细胞功能障碍的进展。总的原则是确定合理的总能量摄 入，合理、均衡地分配各种营养物质，恢复并维持理想体重。

736



第七篇 内分泌和代谢性疾病

1. 合理控制总热量控制总能量摄入，体重低于理想体重者、儿童、孕妇、哺乳期妇女、伴有消耗 性疾病者，能量摄入可适当增加10%～20%;肥胖者酌减，使体重逐渐恢复至理想体重的±5%左右。 病人每天总能量根据年龄、身高、体重、劳动强度而定。理想体重的估算公式为：理想体重(kg)= 身高(cm)-105。 成人正常体重者完全卧床时每日每千克理想体重给予能量15～20kcal,休息状态下 25～30kcal,轻体力劳动30~35kcal,中度体力劳动35～40kcal,重体力劳动40kcal以上。

2. 营养物质分配 保证碳水化合物的摄入，膳食中碳水化合物供给量应占总热量的50%~ 60%,成年病人每日主食摄入量为250～400g, 肥胖者酌情可控制在200～250g。不同种类碳水化合物 引起血糖增高的速度和程度有很大不同，可用食物血糖生成指数(glycemic index,GI)来衡量。 GI 指 进食恒量的食物(含50g碳水化合物)后2～3小时内的血糖曲线下面积相比空腹时的增幅除以进食 50g 葡萄糖后的相应增幅，是反映食物引起血糖应答特性的生理学指标。 GI≤55% 为 低GI 食物， 55%～70%为中GI 食物，GI≥70% 为高GI 食物。糖尿病病人应选择低GI 食物，有利于血糖控制和 控制体重。应限制单、双糖的摄入，可适量摄入糖醇和非营养性甜味剂。

蛋白质摄入量应占总热量的15%～20%,成年病人每日每千克理想体重0.8~1.2g;孕妇、哺乳 期妇女、营养不良或伴消耗性疾病者增至1.5～2.0g;伴有糖尿病肾病而肾功能正常者应限制至 0.8g;肾小球滤过率降低者，需降至0.6~0.7g。蛋白质应至少有1/2来自动物蛋白质，以保证必需氨 基酸的供给。

每日脂肪摄入量占总热量的25%～30%,其中饱和脂肪酸摄入量小于总能量的10%,胆固醇摄 入量<300mg/d。

富含膳食纤维的食品可延缓食物吸收，降低餐后血糖高峰，有利于改善糖、脂代谢紊乱，并增加饱

腹感。建议我国成人膳食纤维的摄入量为25～30g/d。 每日摄入食盐应限制在6g 以下。戒烟限酒。

3. 合理餐次分配 确定每日饮食总热量和糖类、蛋白质、脂肪的组成比例后，按每克糖类、蛋白 质产热4kcal,每克脂肪产热9kcal,将热量换算为食品后制订食谱，并根据个体生活习惯、病情和配合 药物治疗需要进行安排。可按每日三餐分配为1/5、2/5、2/5或1/3、1/3、1/3等模式。规律饮食、定时 定量，注意进餐顺序

4. 随访 以上仅是原则估算，在治疗过程中随访调整十分重要。养成良好的饮食习惯。

(三)运动治疗

在糖尿病的管理中占重要地位，尤其对肥胖的T2DM 病人，运动可增加胰岛素敏感性，有助于控 制血糖和体重。根据年龄、性别、体力、病情、有无并发症以及既往运动情况等，在医师指导下开展有 规律的合适运动，循序渐进，并长期坚持。久坐时应每隔30分钟进行一次短暂的身体活动，建议每周 150分钟中等强度运动。运动前、后要监测血糖。运动量大或激烈运动时应建议病人调整食物及药物， 以免发生低血糖。 T1DM 病人为避免血糖波动过大，体育锻炼宜在餐后进行。血糖>14～16mmol/L、近期 频繁发作低血糖或者血糖波动较大、有糖尿病急性并发症和严重心、脑、眼、肾等慢性并发症者暂不适宜 运动。

**(四)病情监测**

包括血糖监测、其他 CVD 危险因素和并发症的监测。

血糖监测基本指标包括空腹血糖、餐后血糖和HbAlc。 建议病人应用便携式血糖仪进行自我血 糖监测(SMBG), 指导调整治疗方案。持续血糖监测(CGM) 可作为无症状低血糖和(或)频发低血糖 病人SMBG 的补充。 HbAlc 用于评价长期血糖控制情况，也是临床指导调整治疗方案的重要依据之 一，病人初诊时都应常规检查，开始治疗时每3个月检测1次，血糖达标后每年也应至少监测2次。 也可用糖化血清白蛋白来评价近2~3周的血糖控制情况。

对于糖尿病前期和糖尿病的人群，评估并治疗其他心血管疾病危险因素。病人每次就诊时均应 测量血压；每年至少1次全面了解血脂以及心、肾、神经、眼底等情况，尽早给予相应处理。

第二十二章 糖 尿 病 **737**

**(五)高血糖的药物治疗**

包括口服药物和注射制剂两大类。在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时应用降糖药物 治疗。

口服降糖药物主要有促胰岛素分泌剂(磺脲类和格列奈类)、双胍类、噻唑烷二酮类、α-糖苷酶抑 制剂、二肽基肽酶-IV抑制剂(DPP-IV抑制剂)和钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT-2 抑制剂)。

注射制剂有胰岛素及胰岛素类似物、胰高血糖素样多肽-1受体激动剂(CLP-1 受体激动剂)。

1. 口服降糖药物 T2DM 是进展性的疾病，为使血糖控制达标，临床上多数病人需药物治疗，且

常常需要多种口服降糖药物的联合治疗。

(1)促胰岛素分泌剂

1)磺脲类(sulfonylureas,SUs):SUs的主要作用为刺激β细胞分泌胰岛素，其作用于β细胞膜上 的 ATP 敏感的钾离子通道(Kxp), 促进钙离子内流及细胞内钙离子浓度增高，刺激含有胰岛素的颗粒 外移和胰岛素释放，使血糖下降。其促胰岛素分泌作用不依赖于血糖浓度。 SUs 降血糖作用的前提 是机体尚保存一定数量有功能的β细胞。磺脲类药物可以使HbAlc 降低1%～2%。常用磺脲类药 物主要特点见表7-22-4。

**表7-22-4目前常用的磺脲类药物主要特点及应用**

**名** **称**

格列本脲(glibenclamide) 格列吡嗪(glipizide)

格列吡嗪控释片

格列齐特(gliclazide)

格列齐特缓释片

格列喹酮(gliquidone

格列美脲(glimepiride)

**片剂量**

**(mg)**

2.5

5

5

80

30

30

1,2

**剂量范围**

**(mg/d)**

2.5～15.0

2.5～30.0

5～20

80～320

30～120

30～180

1~8

**服药次数**

**(每天)**

1～2

1～2

1

1～2

1

1～2

1

**作用时间**

(h)

16～24

8～12

6～12

10～20

12～20

8

24

**肾脏排泄**

(%)

50

89

80

5

60

**适应证：**SUs作为单药治疗主要选择应用于新诊断的T2DM 非肥胖病人、用饮食和运动治疗血糖 控制不理想时。随着疾病进展，SUs 需与其他作用机制不同的口服降糖药或胰岛素联合应用。当 T2DM 晚期β细胞功能衰竭时，SUs不再有效，而须采用外源性胰岛素替代治疗。

禁忌证或不适应证：T1DM, 有严重并发症或β细胞功能很差的T2DM, 儿童糖尿病，孕妇、哺乳期 妇女，大手术围术期，全胰腺切除术后，对SUs 过敏或有严重不良反应者等。

不良反应：①低血糖反应：最常见而重要，常发生于老年病人(60岁以上)、肝肾功能不全或营养 不良者，药物剂量过大、体力活动过度、进食不规则或减少、饮含酒精饮料等为常见诱因。②体重增 加。③皮肤过敏反应：皮疹、皮肤瘙痒等。④消化系统：上腹不适、食欲减退等，偶见肝功能损害、胆汁 淤滞性黄疸。⑤心血管系统：某些SUs 可减弱心肌缺血的预处理能力，可能会对心血管系统带来不利 影响，但目前尚无资料证实会增加T2DM 病人心血管疾病的发病率和病死率。

临床应用：各种SUs 虽存在作用强度的差别，但相同片数的各种SUs 临床效能大致相似，各种SUs 最大剂量时降糖作用也大致一样。建议从小剂量开始，早餐前半小时一次服用，根据血糖逐渐增加剂 量，剂量较大时改为早、晚餐前两次服药，直到血糖达到良好控制。格列吡嗪控释药片和格列齐特的 缓释药片，每天服药一次。 一般来说，格列本脲作用强、价廉，但容易引起低血糖，老年人及肝、肾、心、 脑功能不好者慎用；格列吡嗪、格列齐特和格列喹酮作用较温和，较适用于老年人；轻度肾功能减退时 几种药物均仍可使用，中度肾功能减退时宜使用格列喹酮，重度肾功能减退时格列喹酮也不宜使用。 应强调不宜同时使用2种SUs,也不宜与其他促胰岛素分泌剂(如格列奈类)合用。

2)格列奈类：非磺脲类促胰岛素分泌剂。此类药物也作用在胰岛β细胞膜上的Kxp, 但结合位

738



第七篇 内分泌和代谢性疾病

点与SUs 不同，是一类快速作用的促胰岛素分泌剂，主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血 糖，具有吸收快、起效快和作用时间短的特点，主要用于控制餐后高血糖，也有一定降低空腹血糖作 用。于餐前或进餐时口服。可降低HbAlc0.3%~1.5%。

适应证：同SUs,较适合于T2DM 早期餐后高血糖阶段或以餐后高血糖为主的老年病人。

禁忌证或不适应证：与SUs 相同。

不良反应：常见是低血糖和体重增加，但低血糖的风险和程度较SUs 轻。

临床应用：①瑞格列奈(repaglinide):为苯甲酸衍生物，常用剂量为每次0.5～4mg,每天3次。 ② 那格列奈(nateglinide): 为 D-苯丙氨酸衍生物，常用剂量为每次60～120mg,每天3次。③米格列奈 (mitiglinidecalcium),常用剂量为每次10～20mg,每天3次。

(2)双胍类(biguanides):目前广泛应用的是二甲双胍。二甲双胍是T2DM 病人控制高血糖的一 线用药和联合用药中的基础用药。

二甲双胍通过激活单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK) 信号系统而发挥多方面的代谢调节作 用。主要药理作用是通过抑制肝葡萄糖输出，改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取 和利用而降低血糖；并可改善血脂谱、增加纤溶系统活性、降低血小板聚集性、使动脉壁平滑肌细胞和 成纤维细胞生长受抑制等，可能有助于延缓或改善糖尿病血管并发症。二甲双胍可以使 HbAlc 下降 1%～2%,但不增加体重。

适应证：①作为T2DM 治疗一线用药，可单用或联合其他药物。②T1DM: 与胰岛素联合应用可能 减少胰岛素用量和血糖波动。

禁忌证或不适应证：①肾功能不全(肾小球滤过率<45ml/min)、 肝功能不全、缺氧及高热病人禁 忌，慢性胃肠病、慢性营养不良不宜使用；②T1DM 不宜单独使用本药；③T2DM 合并急性严重代谢紊 乱、严重感染、缺氧、外伤、大手术、孕妇和哺乳期妇女等；④对药物过敏或有严重不良反应者；⑤酗 酒者。

不良反应：①消化道反应：主要副作用，通过进餐时服药，从小剂量开始、逐渐增加剂量，可减少消 化道不良反应；②皮肤过敏反应；③乳酸性酸中毒：为最严重的副作用，但罕见，但也须注意严格按照 推荐用药；④单独用药极少引起低血糖，但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发生 危险；⑤长期使用可能导致维生素B₂ 缺乏，应定期监测维生素B₂ 水平，必要时补充。

临床应用：高龄不是使用二甲双胍的禁忌。 GFR 在45～60ml/min 应减量；<45ml/min禁忌使用。 行静脉注射碘造影剂检查术，GFR>60ml/min 者检查时停用二甲双胍即可；GFR 在45～60ml/min 的 病 人，在注射碘化造影剂48小时前必须停服二甲双胍；所有病人在检查完成48小时后复查肾功能无恶 化时可恢复服用。二甲双胍500～1500mg/d,分2~3次口服，最大剂量一般不超过2g/d。

(3)噻唑烷二酮类(thiazolidinediones,TZDs,格列酮类):主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活 受体γ(PPARy) 起作用，增加靶组织对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。 TZDs 促进脂肪重新分布， 使脂肪组织从内脏组织转移至皮下组织，可能与其提高胰岛素敏感性的作用有关。 TZDs 可以使 HbA1c 下降1 . 0%~1 . 5%。

适应证：可单独或与其他降糖药物合用治疗T2DM, 尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证：不宜用于TIDM、 孕妇、哺乳期妇女和儿童。有心力衰竭[纽约心脏学会(NYHA) 心 功能分级Ⅱ级以上]、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限2.5倍以及严重骨质疏松和骨折病史的病人 应禁用。现有或既往有膀胱癌病史的病人或存在不明原因肉眼血尿的病人禁用吡格列酮。

不良反应：单独使用时不导致低血糖，但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联合使用时可增加低血糖发 生的风险。体重增加和水肿是TZDs 的常见副作用，在与胰岛素合用时更加明显。 TZDs 还与骨折和 心力衰竭风险增加相关。

**临床应用：**①罗格列酮(rosiglitazone):4～8mg/d, 每日1次或分2次口服；②吡格列酮(pioglita-

zone):15～30mg/d,每日1次口服。

第二十二章 糖 尿 病 739

(4)α-葡萄糖苷酶抑制剂(AGI): 食物中淀粉、糊精和双糖(如蔗糖)的吸收需要小肠黏膜刷状缘 的α-葡萄糖苷酶，AGI 抑制这一类酶从而延迟碳水化合物吸收，降低餐后高血糖。 AGI 可使HbAlc 降 低0.5%~0.8%,不增加体重。

适应证：适用于以碳水化合物为主要食物成分，或空腹血糖正常(或不太高)而餐后血糖明显升 高者。可单独用药或与其他降糖药物合用。 T1DM 病人在胰岛素治疗基础上加用AGI 有助于降低餐 后高血糖。

禁忌证或不适应证：肠道吸收甚微，通常无全身毒性反应，但肝、肾功能不全者仍应慎用。不宜用 于有胃肠功能紊乱者、孕妇、哺乳期妇女和儿童。 T1DM 病人不宜单独使用。

不良反应：常见为胃肠道反应，如腹胀、排气增多或腹泻。从小剂量开始，逐渐加量是减少不良反 应的有效方法。单用本药不引起低血糖，但如与 SUs 或胰岛素合用，仍可发生低血糖，且一旦发生应 直接给予葡萄糖口服或静脉注射，进食双糖或淀粉类食物无效。

临床应用：①阿卡波糖(acarbose):主要抑制α-淀粉酶，每次50～100mg,每日3次；②伏格列波糖 (voglibose):主要抑制麦芽糖酶和蔗糖酶，每次0.2mg, 每日3次；③米格列醇(miglitol):每次50~ 100mg,每日3次。 AGI 应在进食第一 口食物后立即服用。

(5)DPP-IV 抑制剂：现已开发出两类基于肠促胰素的降糖药物应用于临床。包括DPP-IV 抑制剂 和 GLP-1 受体激动剂(见本章节【治疗】(五)高血糖的药物治疗中的2.注射制剂部分)。

该类药物通过抑制DPP-IV 活性而减少GLP-1 的失活，提高内源性 GLP-1 水平。可降低 HbAlc 0.5%～1.0%。单独使用不增加低血糖发生的风险，也不增加体重。

适应证：单药使用，或与其他口服降糖药物或胰岛素联合应用治疗T2DM。

禁忌证或不适应证：孕妇、儿童和对DPP-IV抑制剂有超敏反应的病人，T1DM 或 DKA 病人的治疗。

不良反应：总体不良反应发生率低。可能出现头痛、超敏反应、肝酶升高、上呼吸道感染、胰腺炎、 关节痛等不良反应，多可耐受。 DPP-IV抑制剂整体心血管安全性良好，阿格列汀和沙格列汀不增加心 血管事件风险，但可能增加心力衰竭住院风险，尤其是已经存在心脏或肾脏疾病的病人。

临床应用：目前在国内上市的有5种DPP-IV 抑制剂，包括沙格列汀(saxagliptin)5mg,每日1次；西 格列汀(sitagliptin)100mg,每日1次；维格列汀(vildagliptin)50mg,每日1～2次；利格列汀(linagliptin) 5mg, 每日1次；阿格列汀(alogliptin)25mg,每日1次。肾功能不全的病人在使用时，除了利格列汀，应 注意根据eCFR 调整药物剂量。

(6)钠-葡萄糖共转运蛋白2(SCLT-2) 抑制剂：通过抑制近段肾小管管腔侧细胞膜上的钠-葡萄糖 共转运蛋白2(SGLT-2) 的作用而抑制葡萄糖重吸收，降低肾糖阈、促进尿葡萄糖排泄，从而达到降低 血糖的作用。

SGLT-2 抑制剂降低HbAlc0.5%~1.0%, 还具有减轻体重和降低血压作用。另外，SCLT-2 抑制

剂可降低尿酸水平，减少尿蛋白排泄，降低TG, 同时升高HDL-C 和 LDL-C。 临床研究发现，SGLT-2 抑 制剂恩格列净可降低合并心血管疾病的T2DM 病人的全因死亡率和心血管死亡率；坎格列净降低心 血管复合终点、心衰住院风险和肾脏复合结局风险。 SCLT-2 抑制剂单用不增加低血糖风险，联合胰 岛素或磺脲类药物时，可增加低血糖发生风险。

适应证：单独使用，或与其他口服降糖药物及胰岛素联合使用治疗T2DM。

禁忌证或不适应证：T1DM。T2DM GFR<45ml/min者。

不良反应：总体不良反应发生率低。可能出现生殖泌尿道感染，多数轻到中度，抗感染治疗有效。 部分可能增加截肢风险和骨折风险。 SCLT-2 抑制剂可能会引起酮症酸中毒，在使用期间应密切监 测；明确诊断为DKA 者应立即停用，并按DKA 治疗原则处理。

临床应用：主要有达格列净(dapagliflozin)5～10mg,每日1次；坎格列净(canaglifozin)100~300mg,每日 1次；恩格列净(empagliflozin)10~25mg,每日1次。从小剂量开始，根据血糖控制需求和是否耐受可调整至 最大剂量。达格列净和恩格列净餐前或餐后服用均可，坎格列净需要在第一次正餐前口服。

740 第七篇 内分泌和代谢性疾病

2. 注射制剂

(1)胰岛素：胰岛素是控制高血糖的重要和有效手段。

1)适应证：①T1DM;② 各种严重的糖尿病急性或慢性并发症；③手术、妊娠和分娩；④新发病且 与 T1DM 鉴别困难的消瘦糖尿病病人；⑤新诊断的T2DM 伴有明显高血糖；或在糖尿病病程中无明显 诱因出现体重显著下降者；⑥T2DMβ 细胞功能明显减退者；⑦某些特殊类型糖尿病。

2)胰岛素和胰岛素类似物的分类：根据来源和化学结构的不同，可分为动物胰岛素、人胰岛素和 胰岛素类似物。按作用起效快慢和维持时间，胰岛素(包括人和动物)又可分为短效、中效、长效和预 混胰岛素；胰岛素类似物分为速效、长效和预混胰岛素类似物。

短效胰岛素皮下注射后发生作用快，但持续时间短，可经静脉注射用于抢救DKA; 短效胰岛素和 速效胰岛素类似物皮下注射主要控制一餐饭后高血糖。中效胰岛素主要有低精蛋白胰岛素(neutral protamine Hagedorn,NPH,中性精蛋白胰岛素),主要用于提供基础胰岛素，可控制两餐饭后高血糖。 长效制剂有精蛋白锌胰岛素注射液(protamine zinc insulin,PZI,鱼精蛋白锌胰岛素)和长效胰岛素类 似物，长效胰岛素无明显作用高峰，主要提供基础胰岛素(表7-22-5)。

**表7-22-5已在国内上市的胰岛素和胰岛素类似物制剂的特点(皮下注射)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **胰岛素制剂** | **起效时间** | **峰值时间** | **作用持续时间** |
| **胰岛素** |  |  |  |
| 短效(RI) | 15～60min | 2~4h | 5～8h |
| 中效胰岛素(NPH) | 2.5～3h | 5～7h | 13～16h |
| 长效胰岛素(PZI) | 3～4h | 8～10h | 长达20h |
| 预混胰岛素(HI30R,HI70/30) | 0.5h | 2.~12h | 14～24h |
| 预混胰岛素(50R) | 0.5h | 2～3h | 10～24h |
| **胰岛素类似物** |  |  |  |
| 速效胰岛素类似物(门冬胰岛素) | 10～15min | 1～2h | 4～6h |
| 速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素) | 10～15min | 1.0～1.5h | 4～5h |
| 速效胰岛素类似物(谷赖胰岛素) | 10～15min | 1.0～1.5h | 3～5h |
| 长效胰岛素类似物(甘精胰岛素) | 2～3h | 无峰 | 长达30h |
| 长效胰岛素类似物(地特胰岛素) | 3～4h | 3～14h | 长达24h |
| 长效胰岛素类似物(德谷胰岛素) | 1h | 无峰 | 长达42h |
| 预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素30) | 10～20min | 1～4h | 14～24h |
| 预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素50) | 10～20min | 1～4h | 14～24h |
| 预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素25) | 15min | 30～70min | 16～24h |
| 预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素50) | 15min | 30～70min | 16～24h |

注：因受胰岛素剂量、吸收、降解等多种因素影响，且个体差异大，作用时间仅供参考

胰岛素类似物是通过应用DNA 重组技术合成并对其氨基酸序列进行修饰，其也能与胰岛素受体 结合，功能及作用与人胰岛素相似，目前已有多种不同氨基酸序列及作用特性的胰岛素类似物，可提 供符合临床需要的速效、长效和预混制剂。胰岛素类似物控制血糖的能力与人胰岛素相似，但在模拟 生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生风险方面优于人胰岛素。

速效胰岛素类似物：①赖脯胰岛素(insulin lispro):将胰岛素B 链28位的脯氨酸(Pro)与29位的 赖氨酸(Lys)次序互换；②门冬胰岛素(insulin aspart):胰岛素 B 链28位的脯氨酸被门冬氨酸(Asp) 取代；③谷赖胰岛素(insulin glulisine):胰岛素 B 链3位的天冬酰胺被赖氨酸(Lys) 替代，29位赖氨酸 被谷氨酸(Glu) 替代。上述改变使胰岛素分子自我聚合能力减弱，能保持单聚体或二聚体状态，皮下 注射后吸收加快，通常15分钟起效，30～60分钟达峰，持续2～5小时，更符合进餐时的生理需求。速 效胰岛素类似物可于进餐前注射。

第二十二章 糖 尿 病 **741**

长效胰岛素类似物：①甘精胰岛素(insulin glargine):胰岛素 A 链21位的门冬氨酸换成甘氨酸， 并在B 链 C 末端加两分子精氨酸，使等电点偏向酸性，在生理pH 体液中溶解度降低，皮下注射后局 部形成沉淀，缓慢分解吸收。②地特胰岛素(insulin detemir):在胰岛素 B 链29位赖氨酸上接一个游 离脂肪酸侧链，切去第30位苏氨酸，经修饰后可与血浆白蛋白结合而延长其作用。③德谷胰岛素(in- sulin degludec):去掉其B 链第30位氨基酸，再通过1个谷氨酸连接子，将1个16碳脂肪二酸的侧链 连接到B 链第29位上，德谷胰岛素的制剂中添加了苯酚、锌，使各个六聚体相互作用结合，形成稳定 的多六聚体，从而达到缓慢释放进入血液循环的目的。长效胰岛素类似物提供的基础胰岛素水平较 稳定，血糖控制较好，低血糖发生减少。

胰岛素使用注意事项：制剂类型、注射技术、注射部位、病人反应性差异、胰岛素抗体形成等均可 影响胰岛素起效时间、作用强度和持续时间。胰岛素不能冷冻保存，应避免温度过高、过低及剧烈晃 动。我国常用制剂有每毫升含40U 和100U 两种规格，使用时应注意注射器与胰岛素浓度匹配。现有 各种比例的预混制剂，常用的是含30%(或50%)短效或速效和70%(或50%)中效的制剂，使用方 便；但由于其比例固定，仅适用于血糖波动性小且容易控制的病人。胰岛素“笔”型注射器使用预装 胰岛素(或胰岛素类似物)的笔芯，使用方便且便于携带。接受胰岛素治疗前病人应接受教育，掌握 正确胰岛素注射技术；开始治疗后还需对病人进行跟踪，鼓励和指导病人进行自我血糖监测。

3)胰岛素使用原则和方法：使用原则：①胰岛素治疗应在综合治疗基础上进行；②胰岛素治疗方 案应力求模拟生理性胰岛素分泌模式；③从小剂量开始，根据血糖水平逐渐调整至合适剂量。

T1DM: 一经诊断就应开始胰岛素治疗并需终身替代治疗。由于病人残余β细胞数量和功能有差 异，胰岛素治疗方案要注意个体化。①某些LADA 病人早期或部分T1DM 病人在“蜜月期”,可短期使 用预混胰岛素每日2次注射。但预混胰岛素不宜用于T1DM 的长期治疗。②多数病人需采用多次皮 下注射胰岛素或持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion,CSⅡI,俗称胰岛素泵)方 案，尤其β细胞功能已衰竭或妊娠时。初始剂量为0.5～1.0U/(kg ·d);其中全天剂量的40%～50% 用于提供基础胰岛素，剩余部分分别用于每餐前。例如每餐前20～30分钟皮下注射短效胰岛素(或 餐前即时注射速效胰岛素类似物),睡前注射中效或长效胰岛素(或胰岛素类似物)以提供基础胰岛 素；胰岛β功能特别差、血糖波动大者可另于早餐前给予一次小剂量中效或长效胰岛素以维持日间的 基础水平。 CSⅡI可提供更接近生理性胰岛素分泌模式的胰岛素治疗方法，低血糖发生风险较少。

T2DM: 在如下情况下应考虑起始胰岛素治疗：①经生活方式干预和较大剂量多种口服降糖药联 合治疗，血糖仍未达控制目标(HbAlc≥7.0%);② 在糖尿病病程中，出现无明显诱因的体重显著下降 时；③对症状显著，血糖明显升高的新诊断T2DM, 诊断时即可考虑胰岛素治疗，可以联用或不联用其 他药物。可根据病人的具体情况，选择基础胰岛素(通常白天继续服用口服降糖药，睡前注射中效胰 岛素或长效胰岛素类似物)或预混胰岛素，根据病人的血糖水平，选择每日1~2次的注射方案；当使 用每日2次注射方案时，应停用促胰岛素分泌剂。胰岛素替代治疗的适应证主要包括：T2DMβ 细胞 功能明显减退、口服降糖药治疗反应差伴体重减轻或持续性高血糖、难以分型的消瘦糖尿病等。治疗 方案可为每天注射2次预混胰岛素或预混胰岛素类似物；也可以采用餐时+基础的多次皮下注射胰岛 素、每日3次预混胰岛素类似物或CSⅡI等胰岛素替代治疗方案。

总而言之，可先为病人制订试用方案，逐渐调整至达到良好血糖控制。

采用替代胰岛素治疗方案后，有时早晨空腹血糖仍然较高，可能的原因为：①夜间胰岛素应用不 足；②“黎明现象(dawn phenomenon)”:即夜间血糖控制良好，也无低血糖发生，仅于黎明短时间内出 现高血糖，可能由于清晨皮质醇、生长激素等分泌增多所致；③Somogyi效应：即在夜间曾有低血糖，在 睡眠中未被察觉，但导致体内胰岛素拮抗激素分泌增加，继而发生低血糖后的反跳性高血糖。夜间多 次(于0、2、4、6、8时)测定血糖，有助于鉴别早晨高血糖的原因。

采用强化胰岛素治疗时，低血糖症发生率增加，应注意避免、及早识别和处理。2岁以下幼儿、老 年病人、已有严重并发症者均不宜采用强化胰岛素治疗。

742



第七篇 内分泌和代谢性疾病

糖尿病病人在急性应激时，容易促使代谢紊乱迅速恶化。此时不论哪一种类型糖尿病，也不论原 用哪一类药物，均应使用胰岛素治疗以渡过急性期，待应激消除后再调整糖尿病治疗方案。急性期血 糖控制良好与预后有密切关系，但应注意避免发生低血糖，对老年、合并急性心肌梗死或脑卒中的病 人尤其要小心，目前建议危重病人的血糖维持在7.8～10.0mmol/L 较合适。糖尿病病人如需施行择 期大手术，应至少在手术前3天即开始使用或改用胰岛素治疗，宜选用短效胰岛素或联合应用短效和 中效制剂，术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。上述情况下，如需静脉滴注葡萄糖液，可每2～4g 葡 萄糖加入1U 短效胰岛素。

4)胰岛素的抗药性和不良反应：各种胰岛素制剂因本身来源、结构、成分特点及含有一定量的杂 质，故有抗原性和致敏性。胰岛素类似物的抗原性与人胰岛素类似。胰岛素抗药性指在无DKA 也 无 拮抗胰岛素因素存在时，每日胰岛素需要量超过100U 或200U,机制不明，极少发生。可试用静脉注 射20U 并观察1/2~1小时，如仍无效，应给予静脉滴注，有时每日剂量可达1000U 以上，必要时联合 应用糖皮质激素及口服降糖药治疗。由于胰岛素可从已形成的复合物中分离而使循环中游离胰岛素 骤增，引起严重低血糖，故应严密监护、及早发现和处理。胰岛素抗药性经适当治疗后可消失。

胰岛素的主要不良反应是低血糖，与剂量过大和(或)饮食失调有关。胰岛素治疗初期可因钠潴 留而发生轻度水肿，可自行缓解；部分病人出现视物模糊，为晶状体屈光改变，常于数周内自然恢复。

胰岛素过敏反应通常表现为注射部位瘙痒或荨麻疹样皮疹，罕见严重过敏反应。处理措施包括 更换胰岛素制剂，使用抗组胺药和糖皮质激素以及脱敏疗法等。严重者需停止或暂时中断胰岛素治 疗。脂肪营养不良为注射部位皮下脂肪萎缩或增生，停止在该部位注射后可缓慢自然恢复，应经常更 换注射部位以防止其发生。

(2)GLP-1 受体激动剂：与胰腺β细胞的GLP-1 受体结合后，可葡萄糖依赖性地刺激胰岛素合成 和分泌；减少胰高血糖素释放；还可作用于中枢神经系统CLP-1 受体，进而减少食物摄入；并通过促进 棕色脂肪组织的生热作用和白色脂肪组织分解增加能量消耗；延迟胃排空。

GLP-1 受体激动剂均需皮下注射，可使HbAlc 降低1.0%~1.5%,且有显著的降低体重作用。目 前已上市或即将上市的GLP-1 受体激动剂有短效制剂：艾塞那肽、利司那肽和利西拉来；长效制剂：利 拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽、艾塞那肽缓释混悬液、他司鲁肽等。艾塞那肽、贝那鲁肽和利拉鲁肽等 3 种GLP-1 受体激动剂已在我国上市。

适应证：可单独或与其他降糖药物合用治疗T2DM, 尤其是肥胖、胰岛素抵抗明显者。

禁忌证或不适应证：有胰腺炎病史者禁用。不用于T1DM 或 DKA 的治疗。艾塞那肽禁用于GFR <30ml/min 病人；利拉鲁肽不用于既往有甲状腺髓样癌史或家族史病人以及2型多发性内分泌肿瘤 综合征病人。

不良反应：恶心、呕吐、腹泻、消化不良、上呼吸道感染和注射部位结节是常见的不良反应，低血糖 的发生率很低；罕见的不良反应包括胰腺炎、皮炎等。大多数治疗开始时出现恶心的病人，症状的发 生频度和严重程度会随着继续治疗时间的延长而减轻。

临床应用：①艾塞那肽起始剂量为5 μg, 每日2次，于早餐和晚餐前60分钟内给药。治疗1个月 后，可根据临床反应将剂量增加至10 μg, 每日2次。长效艾塞那肽缓释剂型，1周只需注射1次。 ②利拉鲁肽的起始剂量为每天0.6mg。至少1周后，剂量应增加至每天1.2mg, 部分病人可能需要增 加至每天1.8mg。 每日注射1次，可在任意时间注射，推荐每天同一时间使用，无需根据进餐时间给 药。③贝那鲁肽起始剂量为每次0.1mg(5μl),每日3次，餐前5分钟皮下注射。

( 六 ) T2DM 高血糖的管理策略和治疗流程

糖尿病是一组异质性疾病，病因和发病机制极为复杂，遗传及环境因素在个体发病中所起的作用 差异很大。目前真正实行个体化靶向治疗仅限于单基因糖尿病，治疗范例有限。采用遗传学、生理 学/病理生理学、组学的数据对糖尿病病人进行精准防治是未来发展之路。

应依据病人病情特点并结合其经济、文化、对治疗的依从性、医疗条件等多种因素，制订个体化的

第二十二章 糖 尿 病 743

治疗方案，且强调跟踪随访，根据病情变化调整治疗方案，力求达到安全平稳降糖、长期达标。

生活方式干预是T2DM 的基础治疗措施，应该贯穿于糖尿病治疗的始终。如果单纯生活方式干 预血糖不能达标，应开始药物治疗。首选二甲双胍，如果没有禁忌证，应一直保留在治疗方案中；不适 合二甲双胍治疗者可选择其他种类药物。如单独使用二甲双胍治疗血糖未达标，可加用其他种类的 降糖药物。基线HbAlc 较高的病人，也可直接开始两种口服降糖药联合治疗。两种口服药联合治疗 而血糖仍不达标者，可采用3种口服药联合治疗，或加用胰岛素治疗(每日1次基础胰岛素或每日1~ 2次预混胰岛素)或GLP-1 受体激动剂。如血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗或 CSⅡI。基线 HbAlc 很高的新诊断病人(如≥9.0%或FPG≥11.1%), 可直接开始短期胰岛素强化降糖 治疗。对于长期血糖控制不良且已有动脉粥样硬化性心血管疾病的T2DM 病人，应该考虑联合 SGLT-2或 GLP-1 受体激动剂治疗，因已证实这些药物加入标准治疗中可减少心血管和全因死亡率。

**(七)代谢手术治疗糖尿病**

体重管理是糖尿病综合管理的重要内容，超重或肥胖病人减重有助于血糖控制和减少对降糖药 物的需求。首选生活方式干预，必要时可加用减重药物。选择降糖药物时，应考虑药物对体重的影 响。如果生活方式干预联合或不联合药物治疗未能有效地减轻体重且血糖控制不佳者，可以考虑代 谢手术。近年研究证实，代谢手术可明显改善肥胖T2DM 病人的体重、高血糖、血脂异常。代谢手术 应该在具有多学科团队的有治疗糖尿病和胃肠外科疾病经验的大医院进行。术前要对病人进行全面 评估，包括对治疗的依从性、心理健康、是否有酒精或药物滥用史、相关精神疾病病史等；手术后的病 人应该根据国内外专业学会的代谢手术术后管理指南接受长期生活方式支持，并定期监测微量营养 素和营养状态，终身随访。但目前代谢手术治疗的适应证、禁忌证及具体术式尚未完全统一，且现有 临床证据多来自非亚裔人群。在国内开展相关治疗应严格规范手术的适应证，权衡利弊，保证治疗效 果的同时降低手术长、短期并发症发生的风险。

**(八)胰腺移植和胰岛细胞移植**

单独胰腺移植或胰肾联合移植可解除对胰岛素的依赖，改善生活质量。治疗对象主要为T1DM 病人，目前尚局限于伴终末期肾病的T1DM; 或经胰岛素强化治疗仍难以达到控制目标，且反复发生 严重代谢紊乱者。然而，由于移植后发生免疫排斥反应，往往会导致移植失败，故必须长期应用免疫 抑制剂。同种异体胰岛移植可使部分TlDM 病人血糖水平维持正常达数年，但供体来源短缺和需要 长期应用免疫抑制剂限制了该方案在临床广泛推广。且移植后病人体内功能性胰岛细胞的存活无法 长期维持，移植后随访5年的病人中不依赖胰岛素治疗比率低于10%。近年还发现采用造血干细胞 或间充质干细胞治疗糖尿病具有潜在的应用价值，但此治疗方法目前尚处于临床前研究阶段。

**(九)糖尿病慢性并发症的防治原则**

糖尿病慢性并发症是病人致残、致死的主要原因，强调早期防治。 T1DM 病程≥5年者及所有 T2DM 病人确诊后应每年进行慢性并发症筛查。现有证据显示：仅严格控制血糖对预防和延缓T2DM 病人，特别是那些长病程、已发生ASCVD 或伴有多个心血管危险因子病人慢性并发症的发生发展的 作用有限，所以应早期和积极、全面地控制ASCVD 危险因素。

1. 所有患糖尿病的高血压病人应该在家监测血压；血压一般应控制在130/80mmHg 以下。可选 择血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)、 钙离子拮抗剂(CCB)、 小剂量 利尿剂、选择性β受体阻断剂等药物，首选ACEI 或 ARB; 常需要多种降压药物联合应用。

2. 处理血脂异常前应进行ASCVD 总体危险全面评估。调脂治疗的首要目标是LDL-C。LDL-C 一般控制目标<2.6mmol/L,极高危病人<1.8mmol/L 或较基线降低50%。首选他汀类药物并长期坚 持使用；起始宜应用中等强度他汀，根据个体调脂疗效和耐受情况，适当调整剂量；如TG>5.7mmol/ L,应先用贝特类药物，以减少发生急性胰腺炎的风险；如他汀类不能耐受或LDL-C 未能降至目标值， 或严重混合性血脂异常，可考虑他汀类与其他调脂药联合应用，以进一步降低心血管事件风险。

3. 小剂量阿司匹林(75～150mg/d)作为有ASCVD 病史的糖尿病病人的二级预防，对不适用阿司

**744**



记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

匹林者，可用氯吡格雷(75mg/d) 替代；对于伴有ASCVD 危险因素、年龄≥50岁的TIDM 或 T2DM 病 人，可考虑将小剂量阿司匹林作为一级预防策略。

4. 严格的血糖控制可预防或延缓T1DM 和T2DM 蛋白尿的发生和进展。已有微量白蛋白尿而血 压正常的早期肾脏病病人应用ACEI 或 ARB 也可延缓肾病的进展； 一旦进展至临床肾病期，治疗的重 点是矫正高血压和减慢GFR 下降速度。 ACEI 或 ARB 除可降低血压外，还可减轻蛋白尿和延缓GFR 下降。临床肾病期病人以优质动物蛋白为主；GFR 进一步下降后加用复方α-酮酸。尽早使用促红细 胞生成素(EPO) 纠正贫血，治疗维生素D-钙磷失衡可明显改善进展期病人的生活质量和预后。应比 非糖尿病肾脏病病人更早启动肾脏替代治疗。

5. 综合眼科检查包括散瞳后眼底检查、彩色眼底照相，必要时行荧光造影检查。重度非增殖性 糖尿病视网膜病变应尽早接受视网膜光凝治疗；增殖性糖尿病视网膜病变病人存在威胁视力的情况 时(如玻璃体积血不吸收、视网膜前出现纤维增殖、黄斑水肿或视网膜脱离等)应尽早行玻璃体切割 手术；有威胁视力的糖尿病性黄斑水肿也可应用抗血管内皮生长因子玻璃体腔内注射，争取尽可能保 存视力。妊娠期间更需严密随访。

6. 早期严格控制血糖并保持血糖稳定是糖尿病神经病变最重要和有效的防治方法；其他如甲钴 胺、前列腺素类似物、醛糖还原酶抑制剂、α-硫辛酸等有一定的作用；对痛性糖尿病神经病变可选用抗 惊厥药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药等。

7. 所有病人都应定期行足部检查(包括足部体查、保护性感觉的测试、下肢动脉病变检查等),并 进行足部自我护理的教育；对高危足应防止外伤、感染，积极治疗血管和神经病变。对于足溃疡及高 危足病人推荐多学科管理，给予规范化处理，以降低截肢率和医疗费用。

**(十)妊娠合并高血糖状态的管理**

糖尿病合并妊娠以及GDM 均与先兆子痫、大于胎龄儿、剖宫产及肩难产等母婴并发症有关，故整 个妊娠期糖尿病控制对确保母婴安全至关重要。由于胎儿发生先天性畸形危险性最大的时期是停经 9周前及受孕7周内，因而糖尿病妇女应在接受胰岛素治疗使血糖控制达标后才受孕。受孕前应进 行全面检查，由糖尿病医师和妇产科医师共同评估是否适合妊娠。尽早对GDM 进行诊断，确诊后即 按诊疗常规进行管理。医学营养治疗原则与非妊娠病人相同，务必使孕妇体重正常增长。应选用胰 岛素控制血糖。虽然国外有文献报道二甲双胍和格列本脲应用于妊娠期病人有效、安全，但我国目前 尚未批准任何口服降糖药用于妊娠期高血糖的管理。密切监测血糖，孕期血糖控制餐前3.3~ 5.3mmol/L, 餐后1hPG≤7.8mmol/L,2hPG≤6.7mmol/L, 避免低血糖。密切监测胎儿情况和孕妇的血 压、肾功能、眼底等。根据胎儿和母亲的具体情况，选择分娩时间和方式。产后注意对新生儿低血糖 症的预防和处理。 GDM 病人应在产后4～12周筛查是否有永久性糖尿病，如果血糖正常，应至少每3 年进行一次糖尿病筛查。

**(十一)围术期管理**

择期手术前应尽量将空腹血糖控制在<7.8mmol/L 及餐后血糖<10mmol/L;接受大、中型手术者 术前改为胰岛素治疗；并对可能影响手术预后的糖尿病并发症进行全面评估。需急诊手术而又存在 酸碱、水电解质平衡紊乱者应及时纠正。术中、术后密切监测血糖，围术期病人血糖控制在8.0~ 10.0mmol/L 较安全。

**(十二)免疫接种**

根据年龄为儿童和成人糖尿病病人提供常规接种疫苗。病程≥6个月的所有糖尿病病人均应每 年接种流感疫苗。病人应常规接种乙肝疫苗。

**【预防】**

各级政府、卫生部门、社会各界共同参与糖尿病的预防、治疗、教育、保健计划。以自身保健管理 和社区支持为主要内容；提倡合理膳食，经常运动，防止肥胖。给予T2DM 病高危人群适当生活方式 干预可有效延缓或预防T2DM 的发生。

第二十二章 糖 尿 病 745

**第二节** **糖尿病酮症酸中毒**

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)为最常见的糖尿病急症。以高血糖、酮症和酸中毒为 主要表现，是胰岛素不足和拮抗胰岛素激素过多共同作用所致的严重代谢紊乱综合征。酮体包括β-羟 丁酸、乙酰乙酸和丙酮。糖尿病加重时，胰岛素缺乏致三大代谢紊乱，不仅血糖明显升高，而且脂肪分解 增加，脂肪酸在肝脏经β氧化产生大量乙酰辅酶A,由于糖代谢紊乱，草酰乙酸不足，乙酰辅酶A 不能进 入三羧酸循环氧化供能而缩合成酮体；同时由于蛋白合成减少，分解增加，血中成糖、成酮氨基酸均增 加，使血糖、血酮进一步升高。 DKA 分为几个阶段：①早期血酮升高称酮血症，尿酮排出增多称酮尿 症，统称为酮症；②酮体中β-羟丁酸和乙酰乙酸为酸性代谢产物，消耗体内储备碱，初期血pH 正常， 属代偿性酮症酸中毒，晚期血pH 下降，为失代偿性酮症酸中毒；③病情进一步发展，出现神志障碍，称 糖尿病酮症酸中毒昏迷。目前本症因延误诊断和缺乏合理处理而造成死亡的情况仍较常见。

**【诱因】**

T1DM 病人有自发DKA 倾向，T2DM 病人在一定诱因作用下也可发生DKA。DKA 最常见的诱因 是感染。其他诱因包括胰岛素治疗中断或不适当减量、各种应激、酗酒以及某些药物(如糖皮质激素、 拟交感药物等)。另有2%～10%原因不明。

**【病理生理】**

1. 酸中毒 β-羟丁酸、乙酰乙酸以及蛋白质分解产生的有机酸增加，循环衰竭、肾脏排出酸性代 谢产物减少导致酸中毒。酸中毒可使胰岛素敏感性降低；组织分解增加，K\*从细胞内逸出；抑制组织 氧利用和能量代谢。严重酸中毒使微循环功能恶化，降低心肌收缩力，导致低体温和低血压。当血 pH 降至7.2以下时，刺激呼吸中枢引起呼吸加深加快；低至7.0～7.1时，可抑制呼吸中枢和中枢神 经功能、诱发心律失常。

2. 严重失水 高血糖、高血酮和酸性代谢产物引起渗透性利尿，酮体从肺排出带走大量水分，厌 食、呕吐使水分入量减少，从而引起细胞外失水；血浆渗透压增加，水从细胞内向细胞外转移引起细胞 内失水。

3. 电解质平衡素乱渗透性利尿同时使钠、钾、氯、磷酸根等大量丢失，厌食、恶心、呕吐使电解 质摄入减少，引起电解质代谢紊乱。 DKA 时体内总钠缺失，但因失水血液浓缩，就诊时血钠水平可能 表现为正常、低于或高于正常。胰岛素作用不足，K\*从细胞内逸出导致细胞内失钾，体内严重缺钾；由 于血液浓缩、肾功能减退时K\*滞留以及酸中毒致K\*从细胞内转移到细胞外，因此血钾浓度可正常甚 或增高。随着治疗过程中补充血容量(稀释作用),尿K\*排出增加，以及纠正酸中毒及应用胰岛素使 K\*转入细胞内，可出现严重低血钾，诱发心律失常，甚至心脏骤停。

4. 携带氧系统失常 DKA 时红细胞糖化血红蛋白(CHb) 增加以及2,3-二磷酸甘油酸(2,3- DPG) 减少，使血红蛋白与氧亲和力增高，血氧解离曲线左移。酸中毒时，血氧解离曲线右移，释放氧 增加(Bohr效应),起代偿作用。若纠正酸中毒过快，失去这一代偿作用，可使组织缺氧加重，引起脏 器功能紊乱，尤以脑缺氧加重、导致脑水肿最为重要。

**5.** **周围循环衰竭和肾功能障碍** 严重失水，血容量减少和微循环障碍可导致低血容量性休克。 肾灌注量减少引起少尿或无尿，严重者发生急性肾衰竭。

**6.** **中枢神经功能障碍** 严重酸中毒、失水、缺氧、体循环及微循环障碍可导致脑细胞失水或水 肿、中枢神经系统功能障碍。此外，治疗不当如过快、过多补充碳酸氢钠会导致反常性脑脊液酸中毒 加重，血糖下降过快或输液过多过快、渗透压不平衡可引起继发性脑水肿并加重中枢神经系统功能 障碍。

**【临床表现】**

早期三多一少症状加重；酸中毒失代偿后，疲乏、食欲减退、恶心呕吐，多尿、口干、头痛、嗜睡，呼

746



第七篇 内分泌和代谢性疾病

吸深快，呼气中有烂苹果味(丙酮);后期严重失水，尿量减少、眼眶下陷、皮肤黏膜干燥，血压下降、心 率加快，四肢厥冷；晚期不同程度意识障碍，昏迷。少数病人表现为腹痛，酷似急腹症，易误诊。虽然 病人常有感染，但其临床表现可被DKA 的表现所掩盖，且往往因外周血管扩张而体温不高，甚至偏 低，是预后不良的表现。

**【实验室检查)**

1. 尿 尿糖强阳性、尿酮阳性，可有蛋白尿和管型尿。

2. 血血糖增高， 一般为16.7～33.3mmol/L,有时可达55.5mmol/L 以上。血酮体升高，> 1.0mmol/L 为高血酮，>3.0mmol/L 提示可有酸中毒。血β-羟丁酸升高。血实际HCO₃ “和标准HCO₃ 降低，CO₂ 结合力降低，酸中毒失代偿后血pH 下降；剩余碱负值增大，阴离子间隙增大，与HCO, 降低 大致相等。血钾在治疗前可正常、偏低或偏高，治疗后若补钾不足可严重降低。血钠、血氯降低，血尿 素氮和肌酐常偏高。血浆渗透压轻度上升。部分病人即使无胰腺炎存在，也可出现血清淀粉酶和脂 肪酶升高，治疗后数天内降至正常。即使无合并感染，也可出现白细胞数及中性粒细胞比例升高。

**【诊断与鉴别诊断】**

早期诊断是决定治疗成败的关键，临床上对于原因不明的恶心呕吐、酸中毒、失水、休克、昏迷的 病人，尤其是呼吸有酮味(烂苹果味)、血压低而尿量多者，不论有无糖尿病病史，均应考虑到本病的 可能性。立即查末梢血糖、血酮、尿糖、尿酮，同时抽血查血糖、血酮、β-羟丁酸、尿素氮、肌酐、电解质、 血气分析等以肯定或排除本病。

如血糖>11mmol/L 伴酮尿和酮血症，血pH<7.3 及(或)血碳酸氢根<15mmol/L 可诊断为DKA。

DKA 诊断明确后，尚需判断酸中毒严重程度：pH<7.3 或碳酸氢根<15mmol/L 为轻度；pH<7.2 或 碳酸氢根<10mmol/L 为中度；pH<7.1 或碳酸氢根<5mmol/L 则为严重酸中毒。

临床上凡出现高血糖、酮症和酸中毒表现之一者都应排除 DKA。 鉴别诊断主要包括：①其他类 型糖尿病昏迷：低血糖昏迷、高渗高血糖综合征、乳酸性酸中毒。②其他疾病所致昏迷：尿毒症、脑血 管意外等。部分病人以DKA 作为糖尿病的首发表现，某些病例因其他疾病或诱发因素为主诉，有些 病人DKA 与尿毒症或脑卒中共存等使病情更为复杂，应注意辨别。

**【防治】**

强调预防为主。良好控制糖尿病，及时防治感染和其他诱因，是主要的预防措施。

对早期酮症病人，仅需给予足量胰岛素及补充液体，严密观察病情，定期查血糖、血酮，调整胰岛 素剂量；对酸中毒甚至昏迷病人一旦诊断应立即积极抢救。

治疗原则：尽快补液以恢复血容量、纠正失水状态，降低血糖，纠正电解质及酸碱平衡失调，同时 积极寻找和消除诱因，防治并发症，降低病死率。

**(** **一** **)补液**

是治疗的关键环节。只有在有效组织灌注改善、恢复后，胰岛素的生物效应才能充分发挥。基本 原则为“先快后慢，先盐后糖”。轻度脱水不伴酸中毒者可以口服补液，中度以上的 DKA 病人须进行 静脉补液。通常先使用生理盐水。输液量和速度的掌握非常重要，DKA 失水量可达体重10%以上。 开始时输液速度较快，在1~2小时内输入0.9%氯化钠1000～2000ml,前4小时输入所计算失水量 1/3的液体，以便尽快补充血容量，改善周围循环和肾功能。如治疗前已有低血压或休克，经快速输 液仍不能有效升高血压，应输入胶体溶液并采用其他抗休克措施。以后根据血压、心率、每小时尿量、 末梢循环情况及有无发热、吐泻等决定输液量和速度，老年病人及有心、肾疾病病人必要时根据中心 静脉压指导治疗。24小时输液量应包括已失水量和部分继续失水量。当血糖下降至13.9mmol/L 时，根据血钠情况以决定改为5%葡萄糖液或葡萄糖生理盐水，并按每2~4g葡萄糖加入1U 短效胰岛 素。鼓励病人喝水，减少静脉补液量；也可使用胃管灌注温0.9%氯化钠或温开水，但要分次少量缓 慢灌注，避免呕吐而造成误吸，不宜用于有呕吐、胃肠胀气或上消化道出血者。对于心、肾功能不全的 病人，应避免补液过度，在严密监测血浆渗透压、心、肺、肾功能和神志状态下调整补液量和速度。

第二十二章 糖 尿 病

(二)胰岛素治疗

一般采用小剂量(短效)胰岛素治疗方案，即每小时给予0.1U/kg 胰岛素，使血清胰岛素浓度恒 定达到100～200μU/ml,这已有抑制脂肪分解和酮体生成的最大效应以及相当强的降低血糖效应，而 促进钾离子运转的作用较弱。通常将短效胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注(应另建输液途径), 亦可间歇静脉注射。以上2种方案均可加用首次负荷量，静脉注射短效胰岛素10～20U。 血糖下降 速度一般以每小时降低3.9~6.1mmol/L 为宜，每1～2小时复查血糖；若在补足液量的情况下，开始 治疗2小时后血糖下降不理想或反而升高，胰岛素剂量应加倍。当血糖降至13.9mmol/L 时开始输入 5%葡萄糖溶液(或葡萄糖生理盐水),并按比例加入胰岛素，此时仍需每4～6小时复查血糖，调节输 液中胰岛素的比例及每4~6小时皮下注射一次短效胰岛素4~6U,使血糖水平稳定在较安全的范围 内。病情稳定后过渡到胰岛素常规皮下注射。

**(三)纠正电解质及酸碱平衡失调**

本症酸中毒主要由酮体中酸性代谢产物引起，经输液和胰岛素治疗后，酮体水平下降，酸中毒可 自行纠正， 一般不必补碱。但严重酸中毒影响心血管、呼吸和神经系统功能，应给予相应治疗，但补碱 不宜过多、过快。补碱指征为血pH<7.1,HCO₃-<5mmol/L。 应采用等渗碳酸氢钠(1.25%～1.4%)溶 液，或将5%碳酸氢钠84ml加注射用水至300ml配成1.4%等渗溶液， 一般仅给1～2次。补碱过多过 快可产生不利影响，包括脑脊液反常性酸中毒加重、组织缺氧加重、血钾下降和反跳性碱中毒等。

DKA 病人有不同程度失钾。如上所述，治疗前的血钾水平不能真实反映体内缺钾程度，补钾应 根据血钾和尿量：治疗前血钾低于正常，在开始胰岛素和补液治疗同时立即开始补钾；血钾正常、尿量 >40ml/h,也立即开始补钾；血钾正常、尿量<30ml/h,暂缓补钾，待尿量增加后再开始补钾；血钾高于 正常，暂缓补钾。氯化钾部分稀释后静脉输入、部分口服。治疗过程中定期监测血钾和尿量，调整补 钾量和速度。病情恢复后仍应继续口服钾盐数天。

(四)处理诱发病和防治并发症

在抢救过程中要注意治疗措施之间的协调及从一开始就重视防治重要并发症，特别是脑水肿和 肾衰竭，维持重要脏器功能。

1. 休克 如休克严重且经快速输液后仍不能纠正，应详细检查并分析原因，例如确定有无合并 感染或急性心肌梗死，给予相应措施。

2. 严重感染 是本症常见诱因，亦可继发于本症。因DKA 可引起低体温和血白细胞数升高，故 不能以有无发热或血象改变来判断，应积极处理。

3. 心力衰竭、心律失常 年老或合并冠心病者补液过多可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预 防。可根据血压、心率、中心静脉压、尿量等调整输液量和速度，酌情应用利尿药和正性肌力药。血钾 过低、过高均可引起严重心律失常，宜用心电图监护，及时治疗。

4. 肾衰竭 是本症主要死亡原因之一，与原来有无肾病变、失水和休克程度及持续时间、有无延 误治疗等密切相关。强调注意预防，治疗过程中密切观察尿量变化，及时处理。

5. 脑水肿病死率甚高，应着重预防、早期发现和治疗。脑水肿常与脑缺氧、补碱或补液不当、 血糖下降过快等有关。如经治疗后血糖有所下降，酸中毒改善，但昏迷反而加重，或虽然一度清醒又 再次昏迷，或出现烦躁、心率慢而血压偏高、肌张力增高，应警惕脑水肿的可能。可给予地塞米松、呋 塞米，或给予白蛋白。慎用甘露醇。

6. 急性胃扩张可用1.25%碳酸氢钠溶液洗胃，清除残留食物，预防吸入性肺炎。

(五)护理

良好的护理是抢救DKA 的重要环节。应按时清洁口腔、皮肤，预防压疮和继发性感染。细致观 察病情变化，准确记录神志状态、瞳孔大小和反应、生命体征、出入水量等。

抢救重症DKA 是一门艺术，在掌握治疗原则的基础上，密切观察病情变化使治疗措施个体化是 抢救成功的关键。

**747**



**748** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

**第三节** **高渗高血糖综合征**

高渗高血糖综合征( hyperosmolar hyperglycemic syndrome,HHS)是糖尿病急性代谢紊乱的另一临 床类型，以严重高血糖、高血浆渗透压、脱水为特点，无明显酮症，病人可有不同程度的意识障碍或昏 迷(<10%)。部分病人可伴有酮症。主要见于老年T2DM 病人，超过2/3病人原来无糖尿病病史。

诱因为引起血糖增高和脱水的因素：急性感染、外伤、手术、脑血管意外等应激状态，使用糖皮质 激素、利尿剂、甘露醇等药物，水摄入不足或失水，透析治疗，静脉高营养疗法等。有时在病程早期因 误诊而输入大量葡萄糖液或因口渴而摄入大量含糖饮料可诱发本病或使病情恶化。

起病缓慢，最初表现为多尿、多饮，食欲减退。渐出现严重脱水和神经精神症状，病人反应迟钝、 烦躁或淡漠、嗜睡，逐渐陷入昏迷，晚期尿少甚至尿闭。就诊时呈严重脱水，可有神经系统损害的定位 体征，易误诊为脑卒中。与DKA 相比，失水更为严重、神经精神症状更为突出。

实验室检查：血糖达到或超过33.3mmol/L(一般为33.3～66.8mmol/L),有效血浆渗透压达到或 超过320mOsm/L (一般为320～430mOsm/L) 可诊断本病。血钠正常或增高。尿酮体阴性或弱阳性， 一般无明显酸中毒，借此与DKA 鉴别，但有时二者可同时存在[有效血浆渗透压(mOsm/L)=2×(Na\* +K\*)+ 血糖(均以mmol/L 计算)]。

本症病情危重、并发症多，病死率高于DKA, 强调早期诊断和治疗。临床上凡遇原因不明的脱水、 休克、意识障碍及昏迷均应考虑到本病的可能性，尤其是血压低而尿量多者，无论有无糖尿病病史，均 应进行有关检查以肯定或排除本病。

治疗原则同DKA。 本症失水比DKA 更为严重，可达体重的10%～15%,输液要更为积极小心，24 小时补液量可达6000～10000ml。 目前多主张治疗开始时用等渗溶液如0.9%氯化钠溶液，因大量输 入等渗液不会引起溶血，有利于恢复血容量，纠正休克，改善肾血流量，恢复肾脏调节功能。休克病人 应另予血浆或全血。如无休克或休克已纠正，在输入生理盐水后血浆渗透压高于350m0sm/L, 血钠高 于155mmol/L,可考虑输入适量低渗溶液如0.45%氯化钠。视病情可考虑同时给予胃肠道补液。当 血糖下降至16.7mmol/L 时应开始输入5%葡萄糖液并按每2~4g葡萄糖加入1U 胰岛素。

高血糖是维护病人血容量的重要因素，如血糖迅速降低而补液不足，将导致血容量和血压进一步 下降。胰岛素治疗方法与DKA 相似， 一般来说本症病人对胰岛素较敏感，因而胰岛素用量较小。补 钾要更及时， 一般不补碱。注意从脑细胞脱水转为脑水肿的可能，病人可一直处于昏迷状态，或稍有 好转后又陷入昏迷，应及早发现和处理。

(严 励)





**第二十三章低血糖症**

低血糖症(hypoglycemia)是一组由多种病因引起的血浆(或血清)葡萄糖水平降低，并足以引起相 应症状和体征的临床综合征，而当血浆葡萄糖浓度升高后，症状和体征也随之消退。病人常以交感神 经兴奋和(或)神经精神及行为异常为主要特点，血糖浓度更低时可以出现癫痫样发作、昏迷和死亡。 一般引起低血糖症状的血浆葡萄糖阈值为2.8~3.9mmol/L, 然而，对于反复发作的低血糖病人，这一 阈值则会向更低的血糖浓度偏移。

低血糖症可以发生在非糖尿病病人，也可以发生在糖尿病病人。对于糖尿病病人发生的低血糖 症往往是伴随降低血糖的治疗而发生，其首要任务是调整治疗方案以尽量减少或消除低血糖的发生。 对于非糖尿病发生的低血糖，首要任务是作出精确的病因诊断，在病因明确的基础上作出正确的治疗 方案。本章节重点介绍非糖尿病病人的低血糖症。根据低血糖的发病机制，低血糖症可分为胰岛素 介导性和非胰岛素介导性两大类。

**【病因】**

**1.** **非糖尿病病人的低血糖症**

(1)引起低血糖症的药物：药物是最常见的低血糖病因。在糖尿病病人中主要是治疗糖尿病的 降糖药物引起的低血糖，包括胰岛素和促胰岛素分泌剂。在非糖尿病个体中则很少发生低血糖。在 这些人中低血糖可能由多种其他药物(包括酒精)所致，另外还包括喹诺酮类、喷他脒(pentamidine) 奎宁、β受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂和IGF-1。

(2)引起低血糖症的相关疾病：引起低血糖症的相关疾病可以根据发病机制将其分为胰岛素介 导的低血糖和非胰岛素介导的低血糖两大类。

非胰岛素介导的低血糖症常见于重症疾病所致，如肝衰竭、肾衰竭、心力衰竭、脓毒症或营养不足。 一部分是非胰岛细胞肿瘤引起，通常是间叶细胞型或上皮细胞型巨大肿瘤。这些病人发生低血糖通常 是由于肿瘤生成加工不完整的IGF-2所致，内源性胰岛素的合成相应地受抑。还有一部分因肾上腺皮质 功能减退症、或垂体-肾上腺功能低下，对抗胰岛素的激素分泌不足所致。非胰岛素介导的低血糖症病人 血浆胰岛素水平在正常范围。此外，少数低血糖可以是人为的、意外的，甚至是故意的。

胰岛素介导的低血糖症又称内源性高胰岛素血症。当血浆葡萄糖浓度降至低血糖水平，而胰岛素 的分泌速率不能相应降低时，就会发生高胰岛素血症性低血糖。对于非糖尿病成年人，内源性高胰岛素 血症导致的低血糖可由以下原因引起：①β细胞肿瘤。②β细胞功能性疾病，通常被称为胰岛细胞增生 症，可作为非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征(non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS) 或胃旁路术后低血糖的一种特征。③胰岛素自身免疫性低血糖，发生于体内存在针对内源性胰 岛素的抗体或存在胰岛素受体抗体的病人。低血糖症状可以出现在餐后、空腹时，或两种状态下均出 现。对于存在胰岛素抗体介导低血糖的病人，推测针对进餐分泌的胰岛素会与抗体结合，然后以一种不 受调节的方式解离，引起高胰岛素血症和低血糖。对于存在胰岛素受体抗体的病人(通常先前就存在糖 尿病，且已接受胰岛素治疗),低血糖为剌激性抗体激活受体所致。④在非糖尿病病人中也可以发生由 服用β细胞促泌剂而引起的内源性胰岛素增高所致的低血糖。对于偶发的、隐匿的或低血糖原因不明 时，应该考虑由医疗、药物或病人的错误服用促泌剂的可能性。例如误服家庭中糖尿病病人的药物，或 是部分病人悄悄自用降糖药物或胰岛素。极少数可能是恶意给他人使用促泌剂或胰岛素的情况。

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy,PHHI)或 先天性高胰岛素血症是婴儿持续性低血糖的最常见病因。 PHHI 是一种既有家族型也有散发型病例

750

02记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

的遗传病，以胰岛素分泌失调为特征。

2. 糖尿病病人的低血糖 外源性胰岛素和刺激内源性胰岛素分泌的药物(如促胰岛素分泌剂： 格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列美脲、瑞格列奈、那格列奈)会刺激葡萄糖的利用增加，如果使用 不当可引起低血糖，甚至是严重或致死性低血糖的发生。在用于2型糖尿病的药物中，胰岛素增敏剂 (二甲双胍、噻唑烷二酮类)、葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受 体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂和二肽基肽酶-IV抑制剂引起低血糖的风险很小。这些药 物主要依赖残余的内源性胰岛素分泌或增加尿液中葡萄糖的排泄发挥疗效。随着血浆葡萄糖浓度降 至正常范围，胰岛素的分泌会适当地减少。 GLP-1 受体激动剂可刺激胰岛素分泌，但在很大程度上仅 以葡萄糖依赖性方式进行。同时，以葡萄糖依赖性方式抑制胰高血糖素的分泌。因此，当葡萄糖水平 降到阈浓度以下，胰岛素也随之下降而胰高血糖素的分泌增加，因此可以降低低血糖的风险。值得注 意的是，当与促胰岛素分泌剂或胰岛素联合应用时，以上所有药物均可增加低血糖的风险。

**【病理生理】**

大脑几乎完全依靠葡萄糖提供能量。由于大脑不能合成和储存葡萄糖，因此，需要持续地从循环中 摄取充足的葡萄糖以维持正常的脑功能和生存需要。当动脉血糖浓度降低到生理范围以下，血-脑葡萄 糖转运下降不能满足大脑能力需求时，机体通过精细调节机制，使血糖维持在正常范围。生理情况下空 腹血浆葡萄糖维持在70～110mg/dl(3.9～6.1mmol/L) 较为狭窄的范围内。维持血糖平衡依靠神经信 号、激素、代谢底物的网络调控，其中胰岛素起着主要作用。当血浆葡萄糖降低，胰岛素分泌也随之降低， 并能通过增加糖原分解和糖异生维持血糖在生理范围，因此，生理状况下，降低胰岛素分泌是防止低血 糖的第一道防线。当血糖下降低于生理范围时，胰岛素的反向调节激素(升糖激素)分泌增加，α细胞分 泌的高血糖素的增高是防止低血糖的第二道防线。当高血糖素分泌不足以纠正低血糖时，肾上腺素分 泌增加，作为第三道防线。当低血糖时间超过4小时，皮质醇、生长激素分泌增加以促进葡萄糖的产生并 限制葡萄糖的利用，因此糖皮质激素和生长激素对急性低血糖的防御作用甚微。当这些防御因素仍然 不能有效地恢复血糖水平时，血糖进一步降低，则出现低血糖的症状和体征。临床上出现低血糖症状和 体征的血糖阈值并非一个固定的数值，而是根据不同病因、低血糖发生的频率和持续时间的不同而存在 差异。譬如，血糖控制不佳的糖尿病病人的低血糖阈值往往较高，这些病人出现低血糖症状时血糖可以 在正常范围(又称假性低血糖);另外， 一些情况下低血糖阈值可以偏低，譬如，反复发作低血糖的病人 (强化降糖治疗的糖尿病病人、胰岛素瘤病人),出现低血糖症状时的血糖往往更低。

**【临床表现】**

1. 症状典型的低血糖症具有Whipple 三联征特点，包括：①与低血糖相一致的症状；②症状存 在时通过精确方法(而不是家庭血糖监测仪)测得血糖浓度偏低；③血糖水平升高后上述症状缓解。 血糖水平与症状的相关性凸显了低血糖浓度的生物学意义，但是健康人在长时间空腹后可能出现无 症状的低血糖。此外，交感肾上腺症状和大脑神经元低血糖症状可能高度提示低血糖的存在，但并不 能肯定其由低血糖引起，除非同时存在血糖浓度低的证据。在进行各种检测明确低血糖病因之前，确 定低血糖疾病的证据非常重要。确定存在Whipple 三联征有助于证实存在低血糖及相关疾病。

引起低血糖的症状主要来自两方面：自主神经(autonomic symptoms)低血糖症状和大脑神经元低 血糖症状(neuroglycopenic symptoms)。

(1)自主神经低血糖症状：包括震颤、心悸和焦虑(儿茶酚胺介导的肾上腺素能症状),以及出汗、 饥饿和感觉异常(乙酰胆碱介导的胆碱能症状)。这些症状在很大程度是由交感神经激活造成的，而 非肾上腺髓质激活所致。

(2)大脑神经元低血糖症状：包括认知损害、行为改变、精神运动异常，以及血糖浓度更低时出现 的癫痫发作和昏迷。尽管严重的长期低血糖可导致未被注意到的糖尿病病人发生脑死亡，但绝大多 数低血糖发作在葡萄糖水平升至正常后能够逆转，而罕见的致死性发作通常认为是低血糖引起室性 心律失常的结果。

对于非糖尿病病人，低血糖症状的特征每次发作时通常是一致的。可能在空腹或在餐后状态时 发生，病人自身可能识别不出这些症状，很多病人因为遗忘而不能描述发作时的任何细节，所以应当

第二十三章低血糖症 751

尽可能地从亲近的家人或朋友处采集信息。由于无知觉性低血糖的存在，低血糖发作也可能没有症 状。无知觉性低血糖认为是交感-肾上腺系统对低血糖的反应降低所致。对于非糖尿病的低血糖病 人，也可能观察到一定程度的无知觉性低血糖。仅有交感肾上腺症状(焦虑、乏力、震颤、出汗或心 悸),但同时血糖浓度正常且调整膳食后症状消除的病人，存在低血糖疾病的可能性很低。

2. 体征面色苍白和出汗是低血糖的常见体征。心率和收缩压上升，但上升幅度不会很大。常 可观察到自主神经低血糖症的表现，偶尔会发生短暂性神经功能缺陷。永久性神经功能损害可见于 长期、反复严重低血糖病人和一次严重低血糖未能及时纠正的病人。

**【实验室检查】**

初始实验室评估的目的是证实Whipple三联征。如果之前已证实Whipple三联征，则检测目的是 评价胰岛素在该低血糖发生中的作用。对于糖尿病病人发生的可疑低血糖症状，需要及时测定血糖， 并结合是否存在糖尿病病史，目前治疗方案、用药的种类、剂量、与进餐的关系以及运动量情况进行综 合考虑，能快速判断是否为糖尿病相关低血糖。对于非糖尿病病人发生的疑似低血糖症状，则首先需 要明确是否存在低血糖，然后进一步获得血糖、胰岛素及相关激素和代谢物的信息，以提供诊断和鉴 别诊断的可靠线索。对非糖尿病疑似低血糖的病人应做下列实验室检查：

1. 血糖 正常空腹血糖值的低限一般为70mg/dl(3.9mmol/L)。 对于无糖尿病者，当血糖水平 在生理范围内下降时，胰岛素的分泌也随之下降，当血糖浓度降至65～70mg/dl(3.6～3.9mmol/L) 时，反向调节激素(胰高血糖素和肾上腺素)的释放增加。在低血糖症状出现前这些激素反应已经开 始，因此血糖进一步降低至0～55mg/dl(2.8～3.0mmol/L) 时才会出现症状。值得注意的是，低血糖 的阈值是可变的，在临床上要结合病人实际情况进行判别(见表7-23-2)。

2. 测定血浆相关激素 为了进一步探寻低血糖病因，需要同时测定自发性低血糖症状发作时的 血糖、胰岛素、C 肽，胰岛素原和β-羟丁酸水平以及胰岛素自身抗体，并且观察注射1.0mg 胰高血糖素 后的血糖反应。通过这些步骤可以鉴别内源性或外源性胰岛素介导的低血糖和可能的病因。

测定血浆(或血清)胰岛素，当血糖浓度低于55mg/dl(3.0mmol/L) 时，免疫化学发光分析(ICMA) 测得的血浆胰岛素浓度3μU/ml(20.8pmol/L) 即提示胰岛素过量，符合内源性高胰岛素血症(如胰岛 素瘤)。但是， 一些正常人血糖浓度会低于50mg/dl(2.8mmol/L), 而少数胰岛素瘤病人血糖浓度会保 持在50mg/dl(2.8mmol/L) 以上，在判断时需要注意。

测定血浆C 肽水平和胰岛素原可以进一步确认内源性或外源性高胰岛素血症。对于血糖浓度降至 低于55mg/d(3.0mmol/L) 的病人，若血浆C 肽浓度为0.6ng/ml(0.2nmol/L),胰岛素原至少5.0pmol/L, 即可以确定为内源性高胰岛素血症。由于胰岛素具有抑制生酮的效应，因此胰岛素瘤病人血浆β-羟丁 酸浓度要低于正常人。在禁食试验的终点，所有胰岛素瘤病人血浆β-羟丁酸值均为2.7mmol/L 或更低 而正常人的值升高。禁食18小时后β-羟丁酸浓度逐渐升高提示禁食试验阴性。血浆β-羟丁酸水平和 血糖对胰高血糖素的反应可用于对胰岛素和C 肽水平处于临界范围的病人进行确诊。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **低血糖症的确立(定性诊断)** 对于糖尿病病人发生的低血糖，通过仔细询问糖尿病病史和 降糖药应用情况， 一般能作出糖尿病相关低血糖的诊断。对于非糖尿病病人临床发生的低血糖，需要 进一步确认和鉴别。因为此类病人的低血糖与糖尿病相关低血糖的结局和临床处理有很大不同。对 于非糖尿病病人的低血糖，首先要确立低血糖症的诊断。根据低血糖典型表现(Whipple 三联征)可 确定：①低血糖症状；②发作时血糖低于2.8mmol/L;③ 供糖后低血糖症状迅速缓解。少数空腹血糖 降低不明显或处于非发作期的病人，应多次检测有无空腹或吸收后低血糖，必要时采用48～72小时 禁食试验。

**2.** **病因诊断** 测定血浆或血清胰岛素、C 肽、β-羟丁酸、胰岛素原，并结合功能试验，判断低血糖 可能病因。

**3.** **功能试验**

(1)禁食评估： 一些病人仅短时间禁食就会出现症状。对于这类病人，在禁食尤其整夜禁食时，

752



第七篇 内分泌和代谢性疾病

可能导致症状性低血糖的发作。在观察期间，应重复测定血糖。如果出现症状且证实存在低血糖的 证据[血糖<55mg/dl(3mmol/L)], 应进行相应激素检测和定位诊断。如果此方法没有导致症状和低 血糖，而临床上又高度怀疑的病人，应进行72小时禁食试验。

(2)72小时禁食试验：72小时禁食试验目的是在缺乏食物的状态下激发出低血糖的发生。由于激 素介导葡萄糖生成增加，正常人在长时间禁食后不会发生症状性低血糖。在过夜禁食后，糖异生作用产 生的葡萄糖在葡萄糖生成中约占50%;在禁食72小时或更长时间后，几乎所有葡萄糖生成都来源于糖 异生。仅在维持正常血糖的能力存在缺陷时(如由于胰岛素过多),长时间禁食才会导致低血糖。如果 进行适当试验，这种缺陷应能识别出来。72小时禁食试验是诊断胰岛素瘤的标准试验。

1)方案：72小时禁食试验通常是在晚餐后开始，整个过程中应仔细、准确记录出现的症状和体 征，并进行相应的实验室检测。以下流程与上述记录同样重要：仔细标记血液样本和实验室化验单 (特别是标记确切的时间),并在一个流程表中记录标签信息。只有做到这些细节，随后的结果解读 才能进行。①准确记录禁食开始时间；②停用所有非必需的药物；③允许病人饮水；④每6小时采集1 次血液样本用于测定血糖。直至血糖浓度低于60mg/dl(3.3mmol/L), 采集样本的频率应增加至每 1~2小时1次。由于血糖检测结果的获得可能会延迟，频繁采集样本时可能会采用便携式血糖仪测 定血糖，但是务必根据静脉血糖值作出终止禁食试验的决定。尽管重复收集血液样本，但仅对血糖浓 度≤60mg/dl(3.3mmol/L) 的样本测定胰岛素、C 肽和胰岛素原。

2)试验终点和持续时间：当血糖浓度≤45mg/dl(2.5mmol/L)、 病人出现低血糖的症状或体征时、 禁食已72小时，或者血糖浓度低于55mg/dl(3mmol/L) 且之前证实存在Whipple三联征时，可以终止 禁食试验。禁食试验结束时进行以下3个步骤：①采集样本用于测定血糖、胰岛素、C 肽、胰岛素原、 β-羟丁酸和可能的口服降糖药；②静脉给予1mg 胰高血糖素，并在10分钟、20分钟、30分钟后检测血 糖；③嘱病人进食。

如果72小时禁食期间没有出现低血糖的症状和体征且没有测得低血糖浓度，则表明72小时禁 食试验结果正常，但不能排除存在仅导致餐后症状的低血糖疾病。目前认为胰岛素/葡萄糖比值或葡 萄糖/胰岛素比值无助于确诊高胰岛素血症，胰岛素绝对值更有价值。

(3)血糖对胰高血糖素的反应：胰岛素抑制糖原分解，在高胰岛素血症状态下大量糖原储存于肝 脏。因此，对于胰岛素介导的低血糖病人，静脉给予1mg 胰高血糖素(一种强效的糖原分解剂)可通过释 放葡萄糖而发挥作用。正常人在72小时禁食试验结束时从肝脏释放了几乎所有的葡萄糖，因而对静脉 给予胰高血糖素的反应不像胰岛素瘤病人那样强烈。在禁食试验结束时，静脉给予胰高血糖素后，胰岛素 瘤病人的血糖在20~30分钟内增加25mg/dl(1.4mmol/L)或更多，而正常人血糖增幅较小。对于内源性高 胰岛素血症病人，应当检测胰岛素抗体以区分胰岛素自身免疫性低血糖与高胰岛素血症的其他原因。

4. 定位检查(定位诊断) 在证实为内源性胰岛素介导的低血糖之前不应进行定位检查。对 于内源性胰岛素介导的低血糖病人，鉴别诊断包括胰岛素瘤、胰岛细胞增生症/胰岛细胞肥大、口服降 糖药诱发的低血糖，以及胰岛素自身免疫性低血糖。除了胰岛素抗体或循环中口服降糖药呈阳性结 果的病人外，其余所有胰岛素介导的低血糖病人都需要进行定位检查。

CT、MRI及经腹超声检查能检测出大部分胰岛素瘤。检查方法的选择取决于检查的可及性和当 地的影像学技术。经腹超声检查作为优先的初步检查。影像学检查阴性不能排除胰岛素瘤。如果初 始影像学未查及胰岛素瘤，则需要进行其他检查，如超声内镜(有时还可以对影像检出的肿瘤进行细 针抽吸活检)或选择性动脉钙刺激试验(selective arterial calcium stimulation,SACS)。 同位素标记的生 长抑素受体显像对定位诊断有一定帮助。

选择性动脉钙刺激试验：钙离子能刺激功能亢进的β细胞(胰岛素瘤或胰岛细胞增生症)释放胰岛 素，但不能刺激正常β细胞释放胰岛素。应用这一原理，将葡萄糖酸钙选择性注射入胃十二指肠动脉、 脾动脉和肠系膜上动脉，并随后抽取肝静脉血检测胰岛素水平。如果钙刺激某一动脉情况下测得肝静 脉胰岛素水平升高，这个动脉则为β细胞瘤直接供血的动脉，即肿瘤位于该动脉供血的胰腺区域内，有 助于手术定位。此试验仅用于存在内源性高胰岛素血症性低血糖但放射学定位检查阴性的复杂病例。

第二十三章 低 血 糖 症 **753**

【预防和治疗】

1. 低血糖的预防临床医生必须熟悉掌握低血糖的诊断线索，包括糖尿病病史、降糖药物治疗 情况(尤其是促胰岛素分泌剂、胰岛素的剂量、饮食和运动情况、低血糖与进餐关系等)、非降糖药物 使用情况、酗酒史，全身相关疾病史(肿瘤、消耗性疾病、营养不良、胃肠道手术)。对于不明原因的脑 功能障碍症状应及时监测血糖。反复严重低血糖发作且持续时间长者，可引起不可逆转的脑损害，故 应及早识别并及时防治。对疑似胰岛素瘤者应进行进一步定位诊断；对明确诊断胰岛素细胞瘤病人 应进行肿瘤切除。

2. 低血糖的治疗治疗包括两方面： 一是解除神经供糖不足的症状，二是纠正导致低血糖症的各种 潜在原因。对轻度到中等度的低血糖，口服糖水、含糖饮料，或进食糖果、饼干、面包、馒头等即可缓解。 对于药物相关性低血糖，应及时停用相关药物。重者和疑似低血糖昏迷的病人，应及时测定血糖，甚至 无需血糖结果，及时给予50%葡萄糖液60～100ml静脉注射，继以5%～10%葡萄糖液静脉滴注，必要时 可加用氢化可的松100mg和(或)胰高血糖素0.5~1mg 肌内或静脉注射。神志不清者，切忌喂食以避免 呼吸道窒息。使用胰岛素或促胰岛素分泌剂联合α-葡萄糖苷酶抑制剂的病人，应使用纯葡萄糖来治疗 有症状的低血糖。因为α-葡萄糖苷酶抑制剂减慢了其他碳水化合物的消化，碳水化合物的其他形式如 淀粉食物、蔗糖不能及时纠正含有α-葡萄糖苷酶抑制剂联合治疗引起的低血糖。

**[附]胰岛素瘤**

胰岛素瘤(insulinoma)是最常见的胰腺分泌胰岛素的功能性神经内分泌瘤。其患病情况在普通 人群中为(1～4)/100万。胰岛素瘤可以发生在任何年龄，约90%为良性肿瘤，90%为孤立性，90%发 生在胰腺内，约90%的肿瘤直径<2cm。

**【临床特征】**

胰岛素瘤的常见临床表现是空腹低血糖，可以表现为自主神经症状包括心悸、出汗以及发抖和神 经元低血糖症状如认知障碍、遗忘、精神症状、癫痫样发作，部分病人可以出现体重增加。在某些病人 中，餐后低血糖可能是低血糖的一个特征，甚至是唯一表现。

**【诊断与鉴别诊断】**

证实在自发性或诱发性低血糖发作时(例如对空腹低血糖病人禁食72小时)血清胰岛素浓度异 常的高，结合定位检查即可确立胰岛素瘤的诊断。具体方法见上文。

伴有高胰岛素血症的低血糖症且定位不明确时需要与以下疾病相鉴别：

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症(PHHI), 也称家族性高胰岛素血症、先天性高胰岛素血症 和原发性胰岛细胞增生(胰岛细胞增生症)。

非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征(NIPHS) 见于成人，并且也伴有胰岛增大和胰岛细胞增生症。 胰岛细胞增生症在胃旁路术后的低血糖病人中已有报道。

胰岛素自身免疫性低血糖症发生于存在抗内源性胰岛素或抗胰岛素受体抗体的病人。症状在餐 后、空腹或两种状态下均可发生。对于存在胰岛素自身抗体的病人，据推测是在进餐作用下分泌的胰 岛素与抗体结合，并随后以失去调控的方式解离，从而导致高胰岛素血症和低血糖症。对于存在胰岛 素受体抗体的病人，受体的抗体激活导致了低血糖的发生。胰岛素抗体或胰岛素受体抗体的存在可 鉴别胰岛素自身免疫性低血糖症与胰岛素瘤。

**【治疗】**

手术切除胰岛素瘤是首选治疗。对不适合或拒绝进行手术的病人、或有手术无法切除的转移性病 变的病人，应该考虑进行内科治疗。预防症状性低血糖的治疗选择包括：二氮嗪可抑制胰岛素分泌，用于控 制低血糖。生长抑素类似物如奥曲肽、兰瑞肽，通过抑制胰岛素的分泌控制低血糖，但是也抑制生长激素、

促甲状腺素和胰高血糖素的分泌。对于二氮嗪难治性的持续性低血糖病人，奥曲肽是一种合理的选择。 ( 高 鑫)

**主要脂** **质成分**

TG

**分类**

CM



**第二十四章血脂异常和脂**

**蛋白异常血症**

血脂异常(dyslipidemia)通常指血清中胆固醇(CH)、 甘油三酯(TG)、 低密度脂蛋白胆固醇(LDL- C) 水平升高，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 水平降低。由于在血浆中脂质以脂蛋白的形式存在，血 脂异常表现为脂蛋白异常血症(dyslipoproteinemia)。目前中国成人血脂异常总体患病率高达40.4%。 血脂异常可导致冠心病等动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD), 同时增加肿瘤的风险。血脂异常的 防治对降低心血管病患病率、提高生活质量具有重要意义。

**【血脂、载脂蛋白和脂蛋白】**

血脂是血浆中的中性脂肪(CH 和TG) 和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇等)的总称。在人体内 CH 主要以游离CH 和胆固醇酯的形式存在，TG 由甘油分子中的3个羟基被脂肪酸酯化形成。血脂 不溶于水，与载脂蛋白(apolipoprotein,Apo)结合形成脂蛋白被运输和利用。载脂蛋白是脂质转运的 载体，参与脂代谢相关酶活性的调节及细胞膜受体的识别和结合。已发现有20多种载脂蛋白，按组 成分为ApoA、ApoB、ApoC、ApoD、ApoE。 根据氨基酸序列的差异，每一型又分若干亚型，ApoA 分为 A1、A2、A4、A5;ApoB分为B₄ s、Bo;ApoC 分为 C1、C2、C3、C4;ApoE分为E2、E3、E4等。载脂蛋白还 包括一种长度多变、可与LDL 结合的Apo(a)。

血浆脂蛋白是由载脂蛋白和CH、TG、磷脂(PL) 等组成的球形大分子复合物。血浆脂蛋白分为6类： 乳糜微粒(CM)、 极低密度脂蛋白(VLDL)、 中间密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)、 高密度脂蛋白 (HDL) 及脂蛋白(a)[Lp(a)]。 各类脂蛋白的组成、理化特性、来源、代谢途径和生理功能各异(表7-24-1)。

脂蛋白的代谢途径：外源性代谢途径，即饮食摄入的CH 和TG 在小肠中合成CM 及其代谢过程； 内源性代谢途径，即由肝脏合成的VLDL 转变为 IDL 和 LDL, 及 LDL 被肝脏或其他器官代谢的过程。

此外，还存在CH 逆转运途径，即HDL 将 CH

**表7-24-1**

|  |  |
| --- | --- |
| **水合密度** **(g/ml)**  <0.950 | **颗粒直径** **(nm)**  80～500 |

TG

VLDL

0.950～1.006 30～80

1.006~1.019 27～30

TG、CH

CH

IDL

LDL

1.019～1.063 20～27

HDL 1.063~1.210 8～10 CH、PL

Lp(a) 1.055～1.08526 CH

从周围组织转运到肝脏进行代谢再循环。

**脂蛋白的主要特性和功能**

**主要载**

**来源**

**功能**

转 运 外 源 性 T G 到 外 周 组织

**脂蛋白**

B₄8、A1、A2

小肠合成

肝脏合成

VLDL分解代谢 VLDL和IDL分 解代谢

肝脏和小肠合成

Apo(a)和LDL 形成的复合物

转 运 内 源 性 T G 到 外 周 组织

B1oo、E、C

Bioo、E

LDL前体，部分经肝脏代谢

转运CH到外周组织，经 LDL受体介导其摄取和利 用，与ASCVD直接相关

Boo

逆向转运CH,HDL - C与 ASCVD负相关

A1、A2、C

Broo、(a)

可能与ASCVD相关

**第二十四章** **血脂异常和脂蛋白异常血症** **755**

1. 乳糜微粒(CM) 颗粒最大，密度最小，其TG 含量约占90%。 CM 的主要功能是把外源性 TG 运送到肝外组织。正常人空腹12小时后血清中无 CM。 餐后或某些病理状态下血液中含有大量 CM 时，血液外观白色浑浊。 CM 不能进入动脉壁内， 一般不引起动脉粥样硬化，但易诱发急性胰腺 炎；CM 残粒可被巨噬细胞表面受体所识别而摄取，与动脉粥样硬化有关。

**2.** **极低密度脂蛋白(VLDL)** 由肝脏合成，TG含量约占55%,与CM一起统称为富含TG 的脂 蛋白。 VLDL 的主要功能是把内源性TG 运送到肝外组织，同时向外周组织间接或直接运送CH。 在 没有CM 存在的血清中，TG 浓度能反映VLDL 的水平。 VLDL 水平升高是冠心病的危险因素。

**3.** **低密度脂蛋白** **(LDL)** 由 VLDL 和 IDL中的TG 水解形成。 LDL颗粒中CH 约占50%,是胆 固醇含量最多的脂蛋白，故称为富含CH 的脂蛋白，其载脂蛋白95%以上为ApoBm。LDL 的主要功能 是将CH 转运到肝外组织，与LDL 受体结合，介导CH 的摄取和利用。单纯性高CH 血症时，胆固醇浓 度的升高与血清LDL-C 水平呈平行关系。 LDL 是导致动脉粥样硬化的主要危险因素。 LDL 分为 LDL₂ 和 LDL₃ ; 其中LDL, 为小而致密的LDL(sLDL), 容易进入动脉壁内。 sLDL 和氧化修饰的LDL 具 有很强的致动脉粥样硬化作用。

**4.** **高密度脂蛋白** **(HDL)** 主要由肝脏和小肠合成，其蛋白质和脂质含量约各占一半，载脂蛋

白以ApoAl 和 ApoA2 为主。 HDL 的主要功能是将CH 从周围组织转运到肝脏进行再循环或以胆酸 的形式排泄，此过程称为CH 逆转运。 HDL 是一类异质性脂蛋白，包含多种亚组分，其抗动脉粥样硬 化特性存在差异。低HDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素。

**5.Lp(a)** Lp(a) 脂质成分类似LDL,其载脂蛋白除含有ApoBo 外，还含有Apo(a) 。 血清Lp

(a) 水平主要由遗传因素决定，与Apo(a)的大小呈负相关。 Lp(a)是 ASCVD 的独立危险因素，Lp(a) >300mg/L 时，冠心病的风险显著升高。

**【血脂异常分类】**

血脂异常的常用分类方法有表型分类、病因分类和临床分类，其中临床分类较为实用。

**(一)表型分类**

世界卫生组织(WHO) 根据脂蛋白的种类和严重程度将血脂异常分为5型(表7-24-2),其中第Ⅱ

型又分为2个亚型。Ⅱa、Ⅱb和IV型较常见。

**表7-24-2** **脂蛋白异常血症表型分类**

**类** **型**

I

Ⅱa

Ⅱb

Ⅲ

IV

V

TC

个 →

个 个

个个

个 个

个 →

个

**TG**

个个

→

个个

个个

个个

个个

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CM**  个个  一 ) | **VLDL**  个个  → | **LDL**  个 →  个个 |

个

个

个

↓

→

个个

个个

个

**风** **险**

易 发 胰 腺 炎

易 发 冠 心 病

易 发 冠 心 病

易 发 冠 心 病

易 发 冠 心 病

易 发 胰 腺 炎

注：1示浓度升高； →示浓度正常；↓示浓度降低

**(二)病因分类**

**1.** **原发性血脂异常** 原发性血脂异常占血脂异常的绝大多数，由遗传基因缺陷与环境因素相互 作用引起。由基因缺陷所致的血脂异常多具有家族聚集性，通常称为家族性高脂血症。原因不明的 称为散发性或多基因性脂蛋白异常血症。

**2.** **继发性血脂异常** 由其他疾病如甲状腺功能减退症、库欣综合征、肾病综合征等，或某些药物 如利尿药、糖皮质激素等所引起的血脂异常。

**(三)临床分类**

临床上将血脂异常分为高CH 血症、高TG 血症、混合型高脂血症和低HDL-C 血症(表7-24-3)。

第七篇 内分泌和代谢性疾病

**756**

**表7-24-3** **血脂异常的临床分类**

**类型**

**对应WHO分类**

Ⅱa

IV、I

Ⅱb、Ⅲ、IV、V

TC

个个

TG

HDL-C

高CH血症

→

个个

个个

→

高TG血症

混合型高脂血症

个个

↓

→

→

低HDL-C血症

注：1示浓度升高； →示浓度正常；↓示浓度降低

**【病因和发病机制】**

脂质来源、脂蛋白合成、代谢过程关键酶异常或降解过程受体通路障碍等，均可导致血脂 异常。

**1.** **原发性血脂异常** 原发性血脂异常原因不明，是遗传与环境因素相互作用的结果。大部分原 发性血脂异常存在单一或多个基因突变，环境因素包括不良饮食习惯、运动不足、肥胖、年龄、吸烟及 酗酒等。血脂异常多与肥胖症、高血压、冠心病、糖耐量异常或糖尿病等相伴发生，与胰岛素抵抗有 关，是代谢综合征的重要组分。血脂异常参与上述疾病的发病，与上述疾病有共同的遗传或环境发病 基础。

家族性脂蛋白异常血症由基因缺陷所致。家族性脂蛋白脂酶(LPL) 缺乏症和家族性ApoC2 缺乏 症可造成CM、VLDL 降解障碍，引起 I 型 、V 型脂蛋白异常血症。引起家族性高CH 血症的基因突变 包括编码LDL 受体基因的功能缺失型突变、编码与LDL 受体结合的ApoB 基因突变、分解LDL 受体的 前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9) 基因的功能获得型突变、转运LDL 受体到细胞膜表面的 LDL 受 体调整蛋白基因突变等，主要表现为Ⅱ型脂蛋白异常血症。80%以上家族性高 CH 血症是单一基因 突变所致。 LDL 受体基因的功能缺失型突变是家族性高CH 血症的最常见病因。纯合子型家族性高 CH 血症(HoFH) 发病率为1/30万～1/16万，杂合子型家族性高 CH 血 症(HeFH) 发病率为1/500~ 1/200。

家族性高TG 血症由单一基因突变所致，通常是参与TG 代谢的LPL、ApoC2或ApoA5 基因突变导 致，表现为重度高TG 血 症(TG>10mmol/L), 发病率为1/100万。

**2.** **继发性血脂异常**

(1)甲状腺功能减退症、库欣综合征、肝肾疾病、系统性红斑狼疮、骨髓瘤、多囊卵巢综合征、过量 饮酒等可引起继发性血脂异常，上述疾病通过不同机制影响脂质或脂蛋白的合成、转运或代谢等 环节。

(2)某些药物长期应用可引起继发性血脂异常，如噻嗪类利尿剂可引起血清总胆固醇(TC)、TG、 VLDL 及 LDL 升高，HDL 降低；非选择性β受体阻断剂可引起血清TG、LDL-C 升高，HDL-C 降低。长 期大量使用糖皮质激素可促进脂肪分解，引起血浆TC 和 TG 水平升高。

**【临床表现】**

血脂异常可见于不同年龄、性别的人群，明显血脂异常病人常有家族史。血脂水平随年龄增长而 升高，至50~60岁达到高峰，其后趋于稳定或有所下降。中青年女性血脂水平低于男性，但绝经期后 显著升高，常高于同龄男性。

**1.** **黄色瘤、早发性角膜环和眼底改变** 黄色瘤是一种异常的局限性皮肤隆起，由脂质局部沉积 引起，颜色可为黄色、橘黄色或棕红色，多呈结节、斑块或丘疹形状，质地柔软，最常见于眼睑周围。血 脂异常病人可出现角膜环，位于角膜外缘呈灰白色或白色，由角膜脂质沉积所致，常发生于40岁以 下。严重的高TG 血症可出现脂血症眼底改变。

**2.** **动脉粥样硬化** 脂质在血管内皮下沉积引起动脉粥样硬化，导致心脑血管和周围血管病变。 某些家族性血脂异常可于青春期前发生冠心病，甚至心肌梗死。严重的高CH 血症可出现游走性多 关节炎。严重的高TG 血症(>10mmol/L) 可引起急性胰腺炎。

02记

第二十四章血脂异常和脂蛋白异常血症 **757**

**【实验室检查】**

血脂异常通过实验室检查进行诊断及分型。基本检测项目为血浆或血清TC、TG、LDL-C和 HDL- C,ApoA、ApoB对预测冠心病有一定意义。检查前应空腹(禁食12～14小时),最后一餐忌食高脂食 物和禁酒。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(一)诊断**

详细询问病史，包括饮食和生活习惯、引起继发性血脂异常的相关病史、引起血脂异常的用药史 以及家族史。体格检查需注意有无黄色瘤、角膜环和脂血症眼底改变等。

血脂异常的诊断采用《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》关于我国血脂合适水平及 异常分层标准(表7-24-4)。

**表7-24-4** **血脂异常诊断及分层标准(mmol/L)**

**分** **层** TC **LDL-C** **HDL-C** 非-HDL-C TG

理想水平 <2.6 <3.4

合适水平 <5.2 <3.4 <4.1 <1.7

边缘升高 5.2~6.19 3.4～4.09 4.1～4.89 1.7~2.29

升 高 ≥6.2 ≥4.1 ≥4.9 ≥2.3

降 低 <1.0

**(** **二** **)** **筛** **查**

早期检出血脂异常并对其血脂进行动态监测，是防治ASCVD 的必要措施。建议20～40岁成人 至少每5年1次，40岁以上男性和绝经期后女性至少每年1次检测血脂；ASCVD 及其高危人群，应每 3～6个月检测1次。首次发现血脂异常时应在2～4周内复查，若仍异常，即可确立诊断。

血脂筛查的重点人群：①有血脂异常、冠心病或动脉粥样硬化家族史，尤其是直系亲属中有早发 冠心病或其他动脉粥样硬化病史；②有ASCVD 病史；③有多项ASCVD 危险因素(高血压、糖尿病、肥 胖、过量饮酒以及吸烟史);④有皮肤或肌腱黄色瘤。

**(三)鉴别诊断**

根据WHO 系统进行表型分类，并鉴别原发性血脂异常和继发性血脂异常。继发性血脂异常多 存在原发病的临床表现和病理特征。对家族性脂蛋白异常血症可进行基因诊断。尤其要对下列疾病 引起的继发性血脂异常进行鉴别：

1. 甲状腺功能减退症(甲减) 甲减病人常伴发血脂异常，多表现为Ⅱa 型(单纯高胆固醇血 症)或Ⅱb 型(混合型高脂血症)。甲减对TC 及 LDL-C 影响最大，对TG、HDL-C 及 VLDL 影响较小。 甲减引起血脂异常的主要机制是，甲状腺激素分泌减少导致LDL-C 摄取减少、CH 合成增加和转化减 少。TSH 可以直接调控脂质代谢，促进CH 和TG 合成、抑制CH 转化。甲减的诊断主要通过实验室检 查，血清TSH 水平升高、甲状腺激素(T₃ 、T₄)水平降低。

2. 库欣综合征本病引起的血脂异常多表现为Ⅱb 型(混合型高脂血症)。肾上腺糖皮质激素 可以动员脂肪、促进TG 分解；同时刺激胰岛β细胞分泌胰岛素，促进脂肪合成。库欣综合征脂肪动 员和合成均增加，但促进合成作用更强，导致脂肪总量增加。本病诊断主要根据典型症状和体征，如 向心性肥胖、紫纹、毛发增多、性功能障碍等。实验室诊断包括血皮质类固醇升高并失去昼夜变化节 律、尿17-羟皮质类固醇排出量显著增高、小剂量地塞米松抑制试验不能被抑制。

3. 肾病综合征高脂血症是肾病综合征临床特征之一，其特点是几乎所有血脂和脂蛋白成分均 增加，TC、LDL-C、sLDL、ApoB、ApoC2、ApoE、Lp(a)等均有不同程度升高，TG 和 VLDL 可能升高，HDL 正常或稍下降。肾病综合征引起血脂异常的主要机制是低白蛋白血症导致脂蛋白合成增加、分解减 少。本病诊断主要根据大量蛋白尿(>3.5g/d)和低白蛋白血症(<30g/L)。

**758**

02记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

4. 系统性红斑狼疮 (SLE) SLE 引起的血脂异常与免疫炎症反应有关，自身抗体与肝素结合，

抑制脂蛋白酶活性，减慢VLDL 清除。 SLE 诊断主要根据：①临床表现：如皮损，心、肝、肾等脏器损 害。②自身抗体检查：包括抗核抗体(ANA)、 抗双链脱氧核糖核酸(dsDNA) 抗体、抗可溶性抗原 (ENA) 抗体等。③皮肤和肾脏组织病理学检查：皮肤狼疮带试验阳性和“满堂亮”肾小球。

**【治疗】**

( 一)治疗原则

1. 根 据ASCVD 危险程度决定干预策略依据ASCVD 发病风险采取不同强度的干预措施是防 治血脂异常的核心策略。 ASCVD 总体风险是多种危险因素复杂交互作用的结果。全面评价ASCVD 总体风险是制定血脂异常个体化干预策略的基础。

进行危险评估时，已诊断ASCVD 者为极高危人群；符合以下条件之一者为高危人群：①LDL-C≥ 4.9mmol/L,②1.8mmol/L≤LDL-C<4.9mmol/L 且年龄≥40岁的糖尿病病人。不具有上述情况的个 体，在决定是否需要调脂治疗前，应根据LDL-C 或 TC 水平、有无高血压及其他ASCVD 危险因素进行 未来10年间ASCVD 总体发病危险评估，并按照ASCVD 10年发病平均危险进行危险分层，将<5%, 5%～9%及≥10%分别定义为低危、中危及高危。

此外，对ASCVD10 年发病危险为中危且年龄<55岁的人群，建议进行ASCVD 余生危险评估，以 便对高危个体早期干预。上述人群中，如存在以下危险因素≥2项，其ASCVD 余生危险为高危：①收 缩压≥160mmHg 或舒张压≥100mmHg;② 非-HDL-C≥5.2mmol/L;③HDL-C<1.0mmol/L;④ 体重指数 (BMI)≥28kg/m²;⑤ 吸烟。

2. 将降低LDL-C 作为首要干预靶点 LDL-C 升高是导致ASCVD 发病的关键因素。降低LDL-C 水平，是改善动脉粥样硬化，减少ASCVD 发病率、致残率及致死率的有效措施。因此，降低LDL-C 水 平是防控ASCVD 的首要干预靶点。由于高TG 血症时残粒脂蛋白水平升高，增高动脉粥样硬化风险， 非-HDL-C 可作为次要干预靶点。

根据ASCVD 总体危险分层，设定调脂治疗干预靶点的达标值(表7-24-5)。针对LDL-C 基线值较 高不能达标者，LDL-C 至少应降低50%。极高危人群即使 LDL-C 基线水平在达标值以内，仍应将 LDL-C 进一步降低30%。

**表7-24-5不同ASCVD危险人群降LDL-C/非-HDL-C治疗达标值**

**危险等级** **LDL-C(mmol/L)** 非-HDL-C(mmol/L)

低危、中危 <3.4 <4.1

高危 <2.6 <3.4

极高危 <1.8 <2.6

**3.** **调脂首选他汀类药物** 他汀类药物能显著降低心血管事件风险，首选他汀类药物用于调脂达 标。有研究显示，高强度他汀治疗会大幅升高肌病风险，而未能增加LDL-C 达标率。因此，建议根据 病人血脂基线水平使用中等强度他汀作为起始剂量，根据个体疗效和耐受情况调整剂量；若TC 水平 不能达标，考虑与其他药物(如依折麦布)联合使用，可获得安全、有效的调脂效果。

除积极干预 CH 外，对其他血脂异常也应采取适当的干预措施。经他汀治疗后，如非-HDL-C 仍 不达标，可考虑与贝特类药物或高纯度鱼油制剂联合使用。当血清TG≥1.7mmol/L 时，首先应用非 药物干预措施，包括治疗性饮食、减轻体重、减少饮酒、戒烈性酒等。对于严重高TG 血症(空腹TG≥ 5.7mmol/L) 病人，应首先考虑使用降TG 和 VLDL-C 的药物(如贝特类、高纯度鱼油或烟酸)。对于 HDL-C<1.0mmol/L 的病人，主张控制饮食和改善生活方式。

**(二)治疗性生活方式干预**

血脂异常明显受饮食和生活方式影响，控制饮食和改善生活方式是治疗血脂异常的基础措施。 无论是否选择药物治疗，都必须坚持生活方式干预。

第二十四章血脂异常和脂蛋白异常血症

1. 饮食控制改善饮食结构，根据病人血脂异常的程度、分型以及性别、年龄和劳动强度等制订 食谱。减少总能量摄入(每日减少300～500kcal)。 在满足每日必需营养和总能量的基础上，限制CH 摄入量(<300mg/d), 补充植物固醇(2～3g/d)。 限制饱和脂肪酸摄入量(占总能量比例一般人群< 10%,高CH 血症病人<7%),脂肪摄入优先选择富含n-3(w-3) 多不饱和脂肪酸的食物。摄入碳水化 合物占总能量的50%～60%,补充可溶性膳食纤维(10～25g/d)。

2. 增加运动 每天30分钟中等强度代谢运动，每周5～7天，保持合适的体重指数(BMI20.0~ 23.9kg/m²)。 对于ASCVD 病人应通过运动负荷试验充分评估其安全性。

3. 其他 戒烟、限盐、限制饮酒、禁烈性酒。

(三)药物治疗

1. 他汀类 他汀类药物竞争性地抑制体内CH 合成限速酶(HMG-CoA 还原酶)活性，减少CH 合 成，同时上调细胞表面LDL 受体，加速LDL 分解代谢，还可抑制VLDL 合成。可显著降低血清TC、 LDL-C 和 ApoB, 也在一定程度上降低TG, 并轻度升高HDL-C。 他汀类降低冠心病死亡率和病人总死 亡率。他汀类治疗后，LDL-C 每降低1mmol/L, 心血管事件相对危险降低20%。他汀类治疗也能使基 线 CH 不高的高危人群受益。

他汀类药物适用于高CH 血症、混合型高脂血症和 ASCVD。 目前国内临床常用的他汀和每天剂 量范围：洛伐他汀(lovastatin,10～80mg),辛伐他汀(simvastatin,5～40mg),普伐他汀(pravastatin,10~ 40mg), 氟伐他汀 (fluvastatin,10～40mg), 阿 托 伐 他 汀(atorvastatin,10～80mg),瑞 舒 伐 他 汀 (rosuvastatin,10～20mg)。 不同种类与剂量的他汀降CH 幅度存在较大差别。他汀建议每日服用1 次，可在任何时间段，但晚上服用时LDL-C 降幅稍有增加。取得预期疗效后应坚持长期服用。如应用 他汀后出现不良反应，可更换他汀种类、减少剂量、隔日服用或更换非他汀类药物。

大多数病人对他汀类耐受性良好。少数接受大剂量治疗的病人可出现转氨酶升高、肌痛、肌炎、 血清肌酸激酶升高，极少数可发生横纹肌溶解而致急性肾衰竭。长期应用他汀类药物有增加新发糖 尿病的风险。他汀不宜与环孢素、雷公藤、环磷酰胺、大环内酯类抗生素以及吡咯类抗真菌药(如酮康 唑)等合用。儿童、孕妇、哺乳期妇女和准备生育的妇女不宜服用。

2. 肠道CH 吸收抑制剂 依折麦布(ezetimibe)口服后被迅速吸收，结合成依折麦布葡萄糖醛酸 苷，作用于小肠细胞刷状缘，抑制胆固醇和植物固醇吸收。适用于高CH 血症和以TC 升高为主的混 合型高脂血症，单药或与他汀类联合使用。研究显示依折麦布与他汀联合使用可进一步降低急性冠 状动脉综合征(ACS) 病人的心血管事件风险。推荐剂量为10mg,每天1次。该药耐受性良好，常见 不良反应为一过性头痛和消化道症状。妊娠期和哺乳期妇女禁用。

3. 普罗布考 普罗布考(probucol)渗入到LDL 颗粒核心中影响脂蛋白代谢，促进LDL 通过非受 体途径清除，降低TC 和 LDL-C。 普罗布考明显降低HDL-C, 但被认为可改变后者的结构和代谢，提高 其逆向转运CH 的能力。适用于高CH 血症，尤其是HoFH 和黄色素瘤病人。常用剂量为0.5g,每天2 次口服。常见不良反应为恶心，偶见QT 间期延长。室性心律失常、QT 间期延长、低血钾者禁用。

4. 胆酸螯合剂 属碱性阴离子交换树脂，在肠道内与胆汁酸不可逆结合，阻断胆酸的肠肝循环， 促使胆汁酸随粪便排出，减少CH 的重吸收。适用于高CH 血症和以TC 升高为主的混合型高脂血症。 主要制剂及每天剂量范围：考来烯胺( cholestyramine,4～16g),考来替泊(colestipol,5~20g),考来维仑 (colesevelam,1.875～4.375g)。 与他汀类联用可明显提高调脂效果。常见不良反应为恶心、呕吐、腹 胀、腹痛、便秘。可干扰其他药物的吸收，如叶酸、地高辛、贝特类、他汀类、抗生素、甲状腺素、脂溶性 维生素等。异常β脂蛋白血症和血清TG>4.5mmol/L 为绝对禁忌证。

5. 贝特类激活过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα) 和 LPL, 降低血清TG、 升高HDL-C 水 平，促进VLDL 和TG 分解以及CH 的逆向转运。适用于高TG 血症和以TG 升高为主的混合型高脂血

症。临床常用主要制剂：非诺贝特(fenofibrate,0.1g,每天3次或微粒型0.2g,每天1次);苯扎贝特 (bezafibrate,0.2g,每天3次或缓释型0.4g,每晚1次)。吉非贝特(gemfibrozil)和氯贝丁酯(clofibrate)

**759**



760 第七篇 内分泌和代谢性疾病

因副作用较大，临床上已很少应用。常见不良反应与他汀类药物类似。贝特类能增强抗凝药物作用， 联合使用时需调整抗凝药物剂量。禁用于肝肾功能不良者以及儿童、孕妇和哺乳期妇女。

6. 烟酸类 烟酸(nicotinic acid)也称维生素B₃, 其调脂作用可能与抑制脂肪组织中酯酶活性、减 少游离脂肪酸进入肝脏、减少VLDL 分泌有关。大剂量使用时可降低TC、LDL-C 和 TG, 升高 HDL-C。 适用于高TG 血症和以TG 升高为主的混合型高脂血症。烟酸有普通和缓释2种剂型，以缓释型较常 用。推荐剂量为1~2g,每天睡前1次，建议从小剂量(0.375～0.5g/d)开始，4周后增至推荐剂量。 烟酸类衍生物阿昔莫司(acipimox)0.25g,每天1～3次，餐后口服。烟酸常见不良反应包括面部潮红、 瘙痒和胃肠道症状，偶见肝功能损害、高尿酸血症等。慢性活动性肝病、活动性消化道溃疡和痛风者 禁用，糖尿病病人一般不宜使用。阿昔莫司副作用较少。

7. 高纯度鱼油制剂 鱼油主要成分为n-3长链多不饱和脂肪酸，包括二十碳五烯酸(EPA) 和二 十二碳六烯酸(DHA) 等，其调脂机制尚不清楚，降低TG 和轻度升高HDL-C, 对 TC 和 LDL-C 无影响。 适用于高TG 血症和以TG 升高为主的混合型高脂血症。常用剂量为0.5～1g,每天3次口服。不良 反应少见。有出血倾向者禁用。

8. 新型调脂药物

(1)ApoBo 合成抑制剂：米泊美生(mipomersen)是针对ApoB mRNA 的反义寡核苷酸，通过抑制 ApoB 转录减少VLDL 合成和分泌，可使LDL 降低25%。2013年美国食品药品监督管理局(FDA) 批 准其单独或与其他调脂药物联合用于治疗HoFH。 常见不良反应为注射局部肿痛、瘙痒。

(2)前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9) 抑制剂：通过抑制PCSK9 阻止LDL 受体降解，从而促进 LDL-C 的清除。临床研究显示，PCSK9 单抗单独或与他汀联合使用均明显降低血清 LDL-C(40%~

70%),同时改善HDL-C、Lp(a)等指标。 FDA 和欧盟医管局(EMA) 已批准evolocumab 和 alirocumab 注射型 PCSK9 单抗上市，国内尚处于临床试验阶段。

(3)微粒体TG 转移蛋白抑制剂：洛美他派(lomitapide)于2012年经FDA 批准上市，主要用于治 疗 HoFH, 可使LDL-C 降低达40%。不良反应发生率较高，主要包括转氨酶升高和脂肪肝。

9. 中药 中医认为高脂血症的主要病机是脾、肾、肝等脏腑功能紊乱，导致气机淤滞、痰浊化生、 瘀阻脉络。治疗基本原则是化痰、活血、理气。具有调脂作用的中药有山楂、苦丁、绞股蓝、石菖蒲等， 可选用具有降脂作用的中成药有血脂康、脂必妥、蒲参胶囊等。中药可与其他调脂药物联用。

10. 调脂药物的联合应用 联合应用的优势在于提高血脂达标率和降低不良反应发生率。联合 方案须依据病人血脂异常的分型、药物调脂作用机制以及药物的其他作用特点等制定，多由他汀类与 另一种作用机制不同的调脂药物组成。

(1)他汀类与依折麦布：高CH 血症病人如对中等强度他汀治疗血脂不达标或不耐受，可考虑联 合应用依折麦布，在他汀治疗基础上可使LDL-C 进一步下降18%,且不增加他汀的不良反应。 ASCVD 极高危病人采用本方案可降低心血管事件风险。

(2)他汀类与贝特类：他汀类与贝特类联用能更有效地降低LDL-C 和 TG 水平，同时升高HDL- C,尤其适用于高危心血管病病人他汀治疗后仍存在TG 或 HDL-C 控制不佳者。他汀与非诺贝特联用 可使高TG 伴低HDL-C 血症病人心血管获益。由于他汀类和贝特类药物代谢途径相似，联用时发生 不良反应概率增加。应从小剂量开始，采用晨服贝特类药物，晚服他汀类药物的方式，并严密监测肌 酶和肝酶。

(3)他汀与n-3脂肪酸：可用于治疗混合型高脂血症，不增加各自的不良反应。由于大剂量n-3 不饱和脂肪酸可增加出血风险，不宜长期应用。

**(四)其他治疗措施**

**1.** **脂蛋白血浆置换** 是 FH (尤其是HoFH) 的重要辅助治疗措施，可使LDL-C 降低55%～70%。 最佳治疗频率为每周1次。也用于极个别对他汀类药物过敏或不能耐受的严重难治性高胆固醇血症

者。该治疗价格昂贵，有创且存在感染风险。

《记

**第二十四章** **血脂异常和脂蛋白异常血症** **761**

2. 手术治疗对极严重的高胆固醇血症，如HoFH 或对药物无法耐受的严重高胆固醇血症病人， 可考虑手术治疗，包括部分回肠末段切除术、门腔静脉分流术和肝脏移植术等。

(五)治疗过程的监测

调脂治疗一般是长期的，甚至是终身的。不同个体对同一治疗措施或药物的疗效和副作用差异 很大，应严密监测血脂水平及其他相关指标。非药物治疗者，开始3~6个月应复查血脂，如达标则继 续非药物治疗，但仍需每6～12个月复查1次。首次服用调脂药物者，应于用药6周内复查血脂、转 氨酶和肌酸激酶；如血脂达标且无不良反应，逐步减为每6～12个月复查1次；如血脂未达标且无不 良反应，每3个月复查1次。如治疗3～6个月血脂仍未达标，应调整药物剂量或种类，或联合应用不 同作用机制的调脂药物。每次调整药物种类或剂量均需在6周内复查血脂、转氨酶和肌酸激酶。

(六)特殊人群血脂异常的管理

1. 糖尿病 糖尿病合并血脂异常主要表现为TG 升高、HDL-C 降低、LDL-C 升高或正常。调脂治 疗可以显著降低糖尿病病人发生心血管事件的危险。糖尿病病人血脂异常应按照 ASCVD 危险评估 流程进行危险分层干预管理，并根据心血管疾病危险程度确定LDL-C 达标值。40岁及以上糖尿病病 人血清LDL-C 水平应控制在2.6mmol/L 以下、HDL-C 在1.0mmol/L 以上。用药首选他汀类药物，如 合并高TG 伴或不伴低HDL-C 者，可采用他汀类与贝特类药物联合应用。

2. 高血压 调脂治疗能够使多数高血压病人获益，特别是在减少冠心病事件方面。对于收缩压 >143.5mmHg 的亚组人群，他汀与降压药联合应用，使心血管危险下降更为显著。中等危险的高血压 病人均应启动他汀治疗，根据不同危险程度确定调脂达标值。

3. 代谢综合征 代谢综合征是一组以肥胖、高血糖、高血压以及血脂异常[高TG 血症和(或)低 HDL-C 血症]集结发病的临床综合征。代谢综合征病人是发生心血管疾病的高危人群。代谢综合征 的主要防治目标是预防ASCVD 以及2型糖尿病，对已有ASCVD 者要预防心血管事件再发。原则上 应先启动生活方式治疗，如果不能达标，则应针对各组分采取相应药物治疗。代谢综合征血脂代谢紊 乱的治疗目标是LDL-C<2.6mmol/L、TG<1.7mmol/L、HDL-C≥1.0mmol/L。

4. 慢性肾脏疾病 (CKD) CKD 常伴随血脂代谢异常并促进ASCVD 的发生。在可耐受的前提

下，推荐CKD 病人接受他汀类治疗。治疗目标：轻、中度 CKD 者 LDL-C<2.6mmol/L, 非-HDL-C< 3.4mmol/L; 重度CKD、CKD 合并高血压或糖尿病者LDL-C<1.8mmol/L, 非-HDL-C<2.6mmol/L。 推荐 中等强度他汀类治疗，必要时联合胆固醇吸收抑制剂。

CKD 病人是他汀类引起肌病的高危人群，发病风险与他汀剂量密切相关，故应避免大剂量应用。 中等强度他汀治疗LDL-C 不能达标时，推荐联合应用依折麦布。贝特类可升高肌酐水平，在中重度 CKD 病人中与他汀类联用时，可能增加肌病风险。

**【预防和预后】**

血脂异常的预防措施主要包括普及健康教育，提倡均衡饮食，增加体力活动及体育运动，预防肥 胖，避免不良生活习惯，并与肥胖症、糖尿病、心血管疾病等慢性病防治工作的宣教相结合。经积极的 综合治疗，本病预后良好。

(赵家军)







**第二十五章肥胖症**

肥胖症(obesity)是一种以体内脂肪过度蓄积和体重超常为特征的慢性代谢性疾病，由遗传因素、 环境因素等多种因素相互作用所引起。肥胖是引起高血压、糖尿病、心脑血管病、肿瘤等慢性非传染 性疾病的危险因素和病理基础。截至2015年，全球有6亿成年人为肥胖。中国是全世界肥胖升高速 度最快的国家之一。WHO 明确认定，肥胖症已是全球最大的慢性疾病。

**【流行病学】**

全球疾病负担研究显示，截至2015年，全球范围内共有约6.037亿成人(≥20岁)为肥胖，总体患 病率为12.0%。我国流行病学调查显示，截至2014年，针对20～69岁人群，我国超重率和肥胖率分 别为34.26%、10.98%,而在体重正常者中，中心型肥胖检出率为22.46%～33.53%。近30年间我国 居民超重和肥胖均有明显上升趋势，呈现出城市高于农村，东、中、西部地区依次降低的特征。

**【病因和发病机制】**

肥胖发生的机制是能量摄入超过能量消耗。肥胖是遗传因素、环境因素、内分泌调节异常、炎症、 肠道菌群等多种原因相互作用的结果。

1. 能量平衡和体重调节 能量平衡和体重调节受神经系统和内分泌系统双重调节。下丘脑弓 状核分泌的神经肽Y(NPY) 和刺鼠相关蛋白(AgRP) 可增加食欲，阿黑皮素原(POMC) 和可卡因-苯丙 胺调节转录肽(CART) 抑制食欲。影响下丘脑食欲中枢的信号包括传入神经信号(以迷走神经为主， 传入来自内脏的信息)、激素信号(如瘦素、胰岛素、各种肠肽等)以及代谢产物(如葡萄糖)等。上述 信号经过整合后通过神经-体液途径传出信号到靶器官，调控胃酸分泌量、胃肠排空速率、产热等。

体内调节能量摄入的因子包括：①减少摄食的因子：β肾上腺素能受体、多巴胺、血清素、胰高血 糖素样多肽-1(GLP-1) 和瘦素等。②增加摄食的因子：α-去甲肾上腺素能受体、神经肽Y、胃生长激素 释放素(ghrelin)、增食因子(orexin)、甘丙肽(galanin)、内源性大麻素(endocannabinoid,CB)等。③代 谢产物如血糖、脂肪酸等。

人体脂肪组织分为两种，白色脂肪组织的主要功能是贮存热量，而棕色脂肪组织的主要功能是能 量消耗。交感神经兴奋作用于棕色脂肪组织，通过β肾上腺素能受体引起脂肪分解产生热量。

2. 遗传因素 肥胖症有家族聚集倾向，遗传因素的影响占40%～70%。大部分原发性肥胖症为 多基因遗传，是多种微效基因作用叠加的结果。目前在欧裔人群中已定位了50余个与肥胖有关的遗 传位点，部分位点在亚裔人群中得到验证，如体脂量和肥胖症相关基因(FTO)、 黑皮质素-4-受体基因 (MC4R) 等。

目前认为“节俭基因学说”是肥胖发生的重要机制。节俭基因在食物短缺的情况下能有效利用 能源生存下来，在食物丰富时可引起(腹型)肥胖和胰岛素抵抗。节俭基因(腹型肥胖易感基因)包括 β₃ 肾上腺素能受体、激素敏感性脂酶、PPARy、PC-1、胰岛素受体底物-1(IRS-1)、糖原合成酶等基因。

部分肥胖症由单基因突变引起，如Laurence-Moon-Biedl综合征和Prader-Willi综合征等经典的遗 传综合征。新近发现了数种单基因突变引起肥胖，如瘦素(OB)、 瘦素受体(LEPR)、 阿片-促黑素细胞 皮质素原(POMC)、 激素原转换酶-1(PC1)、 黑皮素受体4(MC4R) 及过氧化物酶体增殖物激活受体γ (PPARG) 等基因。

3. 环境因素环境因素是肥胖患病率增加的主要原因，主要是热量摄入增多和体力活动减少。 除热量摄入增加以外，饮食结构也有一定影响，脂肪比糖类更易引起脂肪积聚。胎儿期母体营养不良

第二十五章 肥 胖 症

或低出生体重儿在成年期容易发生肥胖症。此外，多种环境内分泌干扰物对肥胖有促进作用，包括双 酚 A(BPA)、 邻苯二甲酸、二噁英类似物及多氯联苯等，其机制与类雌激素样作用有关。

4. 内分泌调节异常下丘脑是机体能量平衡调节的关键部位，下丘脑弓状核(ARC) 有各种食欲 调节神经元。外周循环中参与能量代谢调节的重要激素包括：瘦素、脂联素、胰岛素、胃生长素、胰高 血糖素、生长激素、甲状腺素、肾上腺素等。神经-内分泌调节中任何环节的异常，均可导致肥胖。

5. 炎症肥胖是一种低度炎症反应。肥胖症血清炎症因子升高，如C 反应蛋白(CRP)、 肿瘤坏 死因子- α(TNF-a) 和白细胞介素-6(IL-6)等；脂肪组织中炎症因子也升高，尤其是单核细胞趋化蛋白- 1(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF) 等，促进炎症细胞在脂肪中的浸润，引起胰岛素抵抗。

6. 肠道菌群人体肠道细菌大致分为3类：有益菌、有害菌和中性菌。有益菌(也称为益生菌) 主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等，抑制致病菌群的生长，分解有害、有毒物质。有害菌数量一旦失 控，会引发多种疾病。中性菌具有双重作用，如大肠埃希菌、肠球菌等，在正常情况下对健康有益， 一 旦增殖失控或从肠道转移到身体其他部位，就可能引发多种疾病。

肠道菌群对肠-脑轴(gut-brain axis,GBA)有调节作用。肥胖症病人常发生肠道菌群改变(有益菌 和有害菌比例失调)。肠道菌群的改变引起肠道通透性增加，细菌的脂多糖(LPS) 吸收入血可引起内 毒素血症，促进炎症反应。肠道菌群在肥胖发病机制中的作用有待深入研究。

**【病理生理】**

1. 脂肪细胞和脂肪组织 脂肪细胞是一种高度分化的细胞，可以贮存和释放能量，而且能分泌 数十种脂肪细胞因子、激素或其他调节物，包括瘦素、抵抗素(resistin)、脂联素(adiponectin)、肿瘤坏 死因子- α(TNF- α)、血浆纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、血管紧张素原和游离脂肪酸(FFA) 等。 肥胖病人脂肪细胞数量增多(增生型)、体积增大(肥大型)或数量增多体积增大(增生肥大型),伴脂 肪组织炎症反应如吞噬细胞和其他免疫细胞浸润，脂肪因子分泌增多，出现胰岛素抵抗和低度的系统 炎症(C 反应蛋白、白介素-6、TNF- α等因子轻度升高)。

2. 脂肪的分布 肥胖病人脂肪分布有性别差异。男性型脂肪主要分布在内脏和上腹部皮下，称 为“腹型”或“中心性”肥胖。女性型脂肪主要分布于下腹部、臀部和股部皮下，称为“外周性”肥胖，更 年期后则脂肪分布与男性相似。中心性肥胖病人发生代谢综合征的危险性较大，而外周性肥胖病人 减肥更为困难。

3. “调定点”上调 长期高热量、高脂肪饮食，体重增加后，即使恢复正常饮食，也不能恢复到原 体重。持续超重可引起体重调定点不可逆升高，即调定点上调。可逆性体重增加是脂肪细胞增大的 结果，当引起体重增加的原因去除后，脂肪细胞缩小，体重恢复。不可逆性体重增加是脂肪细胞数目 增加与体积增大的结果，体重恢复困难。

**【临床表现)**

肥胖症可见于任何年龄、性别。多有进食过多和(或)运动不足病史。常有肥胖家族史。轻度肥 胖症多无症状，中至重度肥胖症可引起气急、关节痛、肌肉酸痛、体力活动减少以及焦虑、抑郁等。肥 胖是多种疾病的基础疾病，常与血脂异常、脂肪肝、高血压、冠心病、糖耐量异常或糖尿病等疾病同时 发生，引起代谢综合征。肥胖症还可伴随或并发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、胆囊疾病、高尿酸血症 和痛风、骨关节病、静脉血栓、生育功能受损(女性出现多囊卵巢综合征),以及某些肿瘤(女性乳腺 癌、子宫内膜癌，男性前列腺癌、结肠和直肠癌等)发病率增高等，且麻醉或手术并发症增多。严重肥 胖症病人可出现自卑、抑郁等精神问题，社会适应不良。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(** **一** **)诊断**

详细询问病史，包括个人饮食、生活习惯、体力活动、病程、家族史、引起肥胖的用药史、有无心理 障碍等，引起继发性肥胖疾病史如皮质醇增多症、甲状腺功能减退症等。并发症和伴发病须进行相应 检查，如糖尿病或糖耐量异常、血脂异常、高血压、冠心病、痛风、胆石症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

**763**



**764**

笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

及代谢综合征等。

肥胖程度评估最常采用人体测量学指标(体重指数、腰围等)。目前尚无关于肥胖症的统一诊断 标准，有以下指标可供参考：

**1.** **体重指数** **(body** **mass** **index,BMI)** 测量身体肥胖程度，BMI(kg/m²)= 体重(kg)/ [身高 (m)]²。BMI18.5~23.9 为正常，24.0～27.9为超重，≥28.0为肥胖。 BMI 不能准确地描述体内脂 肪的分布情况，不能区分脂肪和肌肉的含量，肌肉发达的人往往容易被误判。

2. 理想体重理想体重(kg)= 身高(cm)-105 或 IBW(kg)= [身高(cm)-100]×0.9 (男性)或× 0.85(女性)。理想体重±10%为正常，超过理想体重10.0%～19.9%为超重，超过理想体重20.0%以 上为肥胖。

3. 腰围 受试者站立位，双足分开25～30cm,使体重均匀分配；腰围测量骼前上棘和第12肋下 缘连线的中点水平。男性腰围≥85cm、女性腰围≥80cm 作为中心性肥胖的切点。腰围是衡量脂肪在 腹部蓄积(即中心性肥胖)程度的简单、常用指标，是WHO 推荐的用于评价中心型肥胖的首选指标， 与CT 测量的内脏脂肪含量有显著相关性。

4. 腰/臀比 (waist/hip ratio,WHR) 臀围测量环绕臀部的骨盆最突出点的周径。 WHO 建议 WHR 男性>0.9,女性>0.85诊断为中心性肥胖。但腰/臀比相近的个体体重可以相差很大，该指标和 腹部内脏脂肪堆积的相关性低于腰围。

5.CT 或 MRI 计算皮下脂肪厚度或内脏脂肪量，是评估体内脂肪分布最准确的方法，但不作为 常规检查。

6. 其他方法 身体密度测量法、生物电阻抗测定法、双能X 线(DEXA) 吸收法测定体脂总量等。

(二)鉴别诊断

根据原发病的临床表现和实验室检查特点进行鉴别诊断。药物引起继发性肥胖有服用抗精神病 药、糖皮质激素等用药史。

1. 库欣综合征 向心性肥胖，常有满月脸、水牛背，内脏脂肪明显增加而四肢相对较瘦，血皮质 醇增高。

2. 下丘脑性肥胖 脂肪分布以面、颈部及躯干部显著，皮肤细嫩，手指尖细，常伴有智力减退、性 腺发育不良、尿崩症、甲状腺及肾上腺皮质功能不全等，头颅CT 或 MRI 及内分泌功能测定有助于明 确诊断。

3. 原发性甲状腺功能减退 常伴基础代谢率明显降低，体重增加多为中度，多有黏液性水肿。 甲状腺功能测定可鉴别。

**4.** **多囊卵巢综合征** 除肥胖外，常有多毛，毛发呈男性化分布，月经稀少或闭经。 B 超可见多囊 卵巢，实验室检查有LH/FSH>3。

**5.Laurence-Moon-Biedl** **综合征** 常染色体隐性遗传病，婴儿期出现症状体征，肥胖、智力低 下、视网膜色素变性、多指(趾)或并指(趾)畸形、生殖器发育不良。

**6.Prader-Willi** **综合征** 染色体15q11.2-q12 缺失所致。生长发育迟缓，身材矮小，手足小，智力 低下。婴儿期喂养困难，语言发育差。儿童期因食欲旺盛和嗜睡导致肥胖。双额径窄，杏仁样眼睛， 外眼角上斜，斜视。上唇薄，齿裂异常，小下颌，耳畸形。性腺发育不良，性功能减退，男性隐睾。

**【治疗】**

治疗的主要环节是减少热量摄取及增加热量消耗。制定个体化减肥目标极为重要，强调以饮食、 运动等行为治疗为主的综合治疗，必要时辅以药物或手术治疗。继发性肥胖症针对病因进行治疗，各 种并发症及伴发病给予相应处理。

**(一)治疗性生活方式改变**

**1.** **医学营养治疗** 营养治疗是肥胖的最基本治疗方法。对于轻度和中度肥胖可以取得一定疗 效。营养治疗主要是限制病人摄入的热量，使摄入热量小于消耗。关键是限制糖和脂肪的摄入量，同

**第二十五章肥** **胖** **症** **765**

时供给充足的营养素，如必需氨基酸、维生素、矿物质等。尤其应注意足量蛋白质供给，以减少减重造 成的蛋白质丢失。

首先要确定合适的热量摄入，每日所需总热量=理想体重(kg)×每千克体重所需热量(kcal/kg)

(表7-25-1)。

表7-25-1 **成人每日热量供给量表(kcal/kg)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 体型 | **卧** **床** | **轻体力劳动** | **中体力劳动** | **重体力劳动** |
| 消瘦 | 20～25 | 35 | 40 | 40～45 |
| 正常 | 15～20 | 30 | 35 | 40 |
| 超重或肥胖 | 15 | 20～25 | 30 | 35 |

其次，需确定适当的营养素分配比例，分配原则是蛋白质占总热量的15%～20%,脂肪占<30%, 碳水化合物占50%～55%。蛋白质应以优质蛋白为主(≥50%),如蛋、奶、肉、鱼及大豆蛋白质；摄入 足够新鲜蔬菜(400～500g/d)和水果(100～200g/d); 避免油煎食品、方便食品、快餐、巧克力和零食 等；适当增加膳食纤维、非吸收食物及无热量液体以满足饱腹感。

常用的减重膳食主要包括限制热量平衡膳食(calorie restrict diet,CRD)、低热量膳食(low calorie diet,LCD)、 极低热量膳食(very-low calorie diet,VLCD)、高蛋白质膳食(high protein diet,HPD)及轻断 食膳食(intermittent fasting)等。

限制热量平衡膳食在限制能量摄入的同时保证基本营养需求，结构应具有合理的营养素分配比 例 。CRD 有3种方法：①在目标摄入量基础上按一定比例递减(减少30%～50%);②在目标摄入量 基础上每日减少500kcal;③每日热量供给1000～1500kcal。该方法适用于所有需要体重控制者。

低热量膳食也称作限制热量饮食，在满足蛋白质、维生素、矿物质、膳食纤维和水的基础上，适量 减少脂肪和碳水化合物的摄取，成人每日摄入热量不低于1000kcal。极低热量膳食指每日摄入400~ 800kcal热量，主要来自蛋白质，脂肪和碳水化合物摄入受到严格限制。该方法不适合妊娠期和哺乳 期妇女及生长发育期的青少年。

高蛋白质膳食，每日蛋白质摄入量占总热量的20%～30%或1.5～2.0g/kg。 该方法有助于改善 单纯性肥胖伴血脂异常，适用于单纯性肥胖病人。

轻断食膳食指1周内5天正常饮食、其他2天(非连续)摄取平日热量的1/4(女性500kcal/d,男 性600kcal/d)的饮食模式，也称间歇式断食5:2模式。该方法适用于伴有糖尿病、高脂血症、高血压 的肥胖病人，不适用于存在低血糖风险、低血压和体质弱的病人，长期使用可能导致营养不良或酮症。

2. 体力活动和体育运动与医学营养治疗相结合并长期坚持，可以预防肥胖或使肥胖病人体重 减轻。必须进行教育并给予指导，运动方式和运动量应适合病人具体情况，注意循序渐进，有心血管 并发症和肺功能不好的病人必须更为慎重，根据实际情况制订个体化运动处方。

(二)药物治疗

药物治疗的适应证为：①食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；②合并高血糖、高血压、血脂 异常和脂肪肝；③合并负重关节疼痛；④肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；⑤BMI ≥24有上述合并症情况，或BMI≥28 不论是否有合并症，经过3～6个月单纯控制饮食和增加活动量 处理仍不能减重5%,甚至体重仍有上升趋势者，可考虑用药物辅助治疗。下列情况不宜应用减重药 物：①儿童；②孕妇、哺乳期妇女；③对该类药物有不良反应者；④正在服用其他选择性血清素再摄取 抑制剂。

1. 肠道脂肪酶抑制剂奥利司他(orlistat)是胃肠道胰脂肪酶、胃脂肪酶抑制剂，减少脂肪的吸 收。治疗早期有轻度消化系统副作用如肠胃胀气、大便次数增多和脂肪便等，可影响脂溶性维生素吸 收，已有引起严重肝损害的报道，应引起警惕。推荐剂量为120mg, 每天3次，餐前服。

**2.** **兼有减重作用的降糖药物** 二甲双胍促进组织摄取葡萄糖和增加胰岛素的敏感性，有一定的

766



第七篇 内分泌和代谢性疾病

减重作用，但尚未获批用于肥胖症的治疗，对伴有糖尿病和多囊卵巢综合征的病人有效。可给予 0.5g,每日3次，其不良反应主要是胃肠道反应，乳酸性酸中毒较少见。 GLP-1 受体激动剂[如利拉鲁 肽(liraglutide)]可通过抑制食欲、减少胃排空、促进白色脂肪棕色化发挥减重作用。利拉鲁肽推荐 3.0mg 皮下注射，每日1次。

**(三)外科治疗**

外科治疗的方法有吸脂术、切脂术和各种减少食物吸收的手术。后者包括胃转流术、空肠回肠分 流术、垂直袖状胃切除术、胃束带术与胃囊术等，仅用于重度肥胖、减重失败而又有严重并发症病人。 外科治疗显著降低严重肥胖病人的心血管死亡和全因死亡率。外科治疗可引起营养不良、贫血、消化 道狭窄等，需严格把握适应证。

手术适应证：①出现与单纯脂肪过剩相关的疾病，如2型糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、脂代谢紊 乱、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等。②腰围男性≥90cm,女性≥80cm。③ 连续5年以上体重稳定增 加，BMI≥32。④年龄16～65岁。⑤经非手术治疗疗效不佳或不能耐受者。⑥无酒精或药物依赖性， 无严重的精神障碍、智力障碍。⑦充分知情同意，能积极配合术后随访。有上述①~③之一者，同时 具备④~⑦情况的，可考虑行外科手术治疗。

**【预防】**

肥胖症的发生与遗传及环境有关，环境因素的可变性为预防肥胖提供了可能性。应做好宣传教育 工作，鼓励人们采取健康的生活方式，尽可能使体重维持在正常范围内。应早期发现有肥胖趋势的个 体，并对个别高危个体进行个体化指导。预防肥胖应从儿童时期开始，尤其是加强对青少年的健康教育。

**[附]代谢综合征**

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱 的病理状态，是一组复杂的代谢紊乱症候群。 MS 的中心环节是肥胖和胰岛素抵抗。 MS 是糖尿病 (DM)、 心脑血管疾病(CVD) 的危险因素，心血管事件的发生率及死亡风险是正常人群的2～3倍，无 糖尿病的MS 病人发生T2DM 的风险是正常人群的5倍。我国MS 发病率逐年升高。对2010年中国 慢病监测数据分析发现，我国MS 总体患病率已达33.9%。加强该病的预防、早期诊断和干预是改善 国民健康的迫切需要。

**【病因和发病机制】**

MS 是遗传与环境因素相互作用的结果。胰岛素抵抗是MS 的中心环节，胰岛素抵抗的发生与肥 胖及MS 的病理变化密切相关，互为因果，关系错综复杂。胰岛素抵抗指胰岛素作用的靶器官(肝脏、 肌肉、脂肪组织、血管内皮细胞等)对胰岛素敏感性降低。在病程早期，机体为了克服胰岛素抵抗，代 偿性分泌过多胰岛素，引起高胰岛素血症。胰岛素抵抗和高胰岛素血症是MS 的重要致病机制。

肥胖引起胰岛素抵抗的机制与脂肪细胞来源的激素/细胞因子水平异常有关，如游离脂肪酸 (FFA)、 肿瘤坏死因子- α(TNF- α)、瘦素、抵抗素、纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)等的增多以及脂 联素的不足。胰岛素抵抗通过多种直接或间接机制参与MS 相关疾病的发生：①2型糖尿病(T2DM)

胰岛素抵抗状态下，胰岛β细胞通过代偿性分泌胰岛素维持血糖正常，对胰岛素抵抗失代偿时，则发 生T2DM。② 高血压：高胰岛素血症刺激交感神经，增加心输出量，引起血管收缩和平滑肌增殖，肾脏 对钠的重吸收增加。③血脂异常：TG 增加、sLDL 增加和HDL-2 降低是MS 血脂异常的特征。④血管 内皮细胞功能异常：胰岛素抵抗状态下，血管内皮细胞释放NO 减少、血管舒张功能降低。⑤血液凝 溶异常：胰岛素抵抗状态下，纤维蛋白原、血管性血友病因子(vWF) 和 PAI-1增加，引起高凝状态。 ⑥慢性低度炎症状态：炎症细胞因子增多、急性期反应产物增加和炎症信号通路激活，发生慢性、低度 炎症反应。

胰岛素抵抗并非MS 发生的唯一机制。 MS 人群并不一定都有胰岛素抵抗，而有胰岛素抵抗的人 群也不一定都发生MS, 提示这种心血管病多种代谢危险因素集结在个体的现象可能具有更为复杂或

第二十五章 肥 胖 症 **767**

多元的病理基础。

**【临床表现】**

MS 的临床表现即它所包含各个疾病及其并发症、伴发病的临床表现，这些疾病可同时或先后出 现。各疾病的临床表现，如肥胖症、血脂异常、糖尿病、高血压、冠心病和脑卒中等，分别见于相应 章节。

**【诊断】**

诊断标准为具备以下3项或更多项：①中心型肥胖和(或)腹型肥胖：腰围男性≥90cm,女性≥ 85cm;② 高血糖：空腹血糖≥6.1mmol/L(110mg/dl)或糖负荷后2小时血糖≥7.8mmol/L(140mg/dl) 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者；③高血压：血压≥130/85mmHg 和(或)已确诊为高血压并治疗者；

④空腹TG≥1.7mmol/L(150mg/dl);⑤ 空腹 HDL-C<1.04mmol/L(40mg/dl)。

**【防治】**

防治MS 的主要目标是预防心血管病和T2DM, 对已有心血管病者需预防心血管事件再发。原则 上先采用生活方式干预，然后对各种危险因素进行药物治疗。

**1.** **生活方式干预** 合理饮食、适当体力活动和体育运动、减轻体重及戒烟是防治MS 的基础 措施。

**2.** **针对各种危险因素** 如糖尿病、高血压、血脂紊乱和肥胖等，选用相应药物治疗，控制达标。 根据不同年龄、性别、家族史等制订群体及个体化防治方案。

**3.** **治疗目标** ①体重在1年内减轻7%～10%,争取BMI 和腰围正常化。②血压：糖尿病病人< 130/80mmHg, 非糖尿病病人<140/90mmHg。③LDL-C<2.6mmol/L、TG<1.7mmol/L、HDL-C>

1.04mmol/L (男)或1.3mmol/L(女)。④空腹血糖<6.1mmol/L、糖负荷后2小时血糖<7.8mmol/L 及

HbA1c<7%。

(赵家军)





**第二十六章水、电解质代谢和** **酸碱平衡失常**

生物细胞的活动和代谢都必须在液态环境中进行。正常情况下，机体体液及其组分的波动范围 很小，以保持体液容量、电解质、渗透压和酸碱度等的相对恒定；炎热、高温作业、剧烈运动、某些疾病、 创伤、感染等因素可引起机体内外环境发生变化，如机体代偿则内环境保持相对稳定，若失代偿则引 起体液的代谢紊乱，造成水、电解质和酸碱平衡失调，重者可危及生命。

正常人的总体液量占体重的百分比随年龄增长而下降(新生儿占体重的75%～80%,成人 为50%～60%),男性比女性约高5%(表7-26- 1)。总体液量分为细胞外液和细胞内液两种。 细胞内液对维持细胞生理功能具有重要作用，但细胞内液的量及其中所含物质的交换均需细胞 外液才能进行。细胞外液包括血管内液和组织间液，二者维持动态平衡，其中血管内液是血容 量的主要成分。

婴儿

成年男性

成年女性

**表7-26-1** **水在体内的分布(%体重)**

**总水量** **细胞内液** **血浆** **组织间液**

75 45 4 26

60 40 5 15

50 35 4 11

成人每日需水量1500～2500ml,机体摄入的水分绝大部分来源于饮水及食物中产生的内生水，少 量来源于体内代谢过程产生的内生水(300ml/d)。 水摄入主要依赖于神经调节。当有效循环血容量 减少、体液高渗或口腔黏膜干燥时，刺激下丘脑的渴感中枢，引起口渴而增加水的摄入，当摄入量达到 一定程度后，渴感消失。水的排泄主要依赖于抗利尿激素、醛固酮和肾的调节，汗液及呼吸也起部分 调节作用：肾的日排水量为800～1000ml,皮肤排出量约500ml,肠道排出量100～150ml,呼吸道排出量 约350ml。 在上述调节机制作用下，机体每日摄入量与排出量达到平衡。

体液中的溶质分为电解质和非电解质两类。细胞外液的主要电解质有Na\*、Cl、HCO₃ ; 细胞内 液的主要电解质有K\*和 HPO42。 临床上，以mOsm/L 或 mOsm/(kg ·H₂O) 表示体液的渗透压。血浆 渗透压可用冰点渗透压计测定，或用下列公式计算：血浆渗透压(mOsm/L)=2([Na\*]+[K\*])+ 葡萄 糖+尿素氮(单位均为mmol/L)。 血浆渗透压正常范围为280～310mOsm/L, 低于280mOsm/L 为低渗， 高于310m0sm/L 为高渗。由于尿素氮能自由通过细胞膜，不能构成细胞外液的有效渗透压，因此在计 算时亦可省略尿素氮，计算公式为：血浆有效渗透压(mOsm/L)=2×([Na\*]+[K\*])+ 葡萄糖(单位均 为mmol/L)。Na\* 为血浆中的主要阳离子，占血浆阳离子总量的92%左右，其含量占总渗透压比例的 50%,是维持血浆渗透压平衡的主要因素。

**第一节** **水、钠代谢失常**

水和钠的正常代谢及平衡是维持人体内环境稳定的一个重要方面，水与钠相互依赖，彼此影响。 水、钠代谢失常相伴发生，单纯性水(或钠)增多或减少较少见。临床上多分为失水(water loss)、水过

第二十六章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常 **769**

多(water excess)、低钠血症(hyponatremia)和高钠血症( hypernatremia)等。

**一、失水**

失水是指体液丢失所造成的体液容量不足。根据水和电解质(主要是Na¹)丢失的比例和性质，

临床上将失水分为高渗性失水、等渗性失水和低渗性失水。

**【病因】**

**(** **一)高渗性失水**

1. 摄水不足①昏迷、创伤、拒食、吞咽困难，沙漠迷路、海难、地震等致淡水供应断绝；②脑外

伤、脑卒中等致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感。

2. 失水过多

(1)经肾丢失：①中枢性尿崩症、肾性尿崩症；②糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、高钙血

症等；③长期鼻饲高蛋白流质等所致的溶质性利尿(鼻饲综合征);④使用高渗葡萄糖溶液、甘露醇、 山梨醇、尿素等脱水药物或非溶质性利尿药。

(2)肾外丢失：①环境高温、剧烈运动、高热等大量出汗；②烧伤开放性治疗丢失大量低渗液；

③哮喘持续状态、过度换气、气管切开等使肺呼出的水分增多2～3倍。

(3)水向细胞内转移：剧烈运动或惊厥等使细胞内小分子物质增多，渗透压增高，水转入细胞内。

**(二)等渗性失水**

1. 消化道丢失 呕吐、腹泻、胃肠引流(减压、造瘘)或肠梗阻等致消化液丢失。

2. 皮肤丢失 大面积烧伤、剥脱性皮炎等渗出性皮肤病变。

3. 组织间液贮积 胸、腹腔炎性渗出液的引流，反复大量放胸腔积液、腹腔积液等。

(三)低渗性失水

1. 补充水分过多 高渗性或等渗性失水时补充水分过多。

2. 肾丢失 ①过量使用噻嗪类、呋塞米等排钠性利尿药；②肾小管中存在大量不被吸收的溶质

(如尿素),抑制钠和水的重吸收；③失盐性肾炎、急性肾衰竭多尿期、肾小管酸中毒、糖尿病酮症酸中 毒；④肾上腺皮质功能减退症。

【临床表现】

(一)高渗性失水

1. 轻度失水失水多于失钠，细胞外液量减少，渗透压升高。当失水量达体重的2%～3%时，渴 感中枢兴奋，刺激抗利尿激素释放，水重吸收增加，尿量减少，尿比重增高。如伴有多饮， 一般不造成 细胞外液容量不足和渗透压异常；如伴渴感减退，可发生高渗性失水。

2. 中度失水 当失水量达体重的4%～6%时，醛固酮分泌增加和血浆渗透压升高，此时口渴严 重，咽下困难，声音嘶哑；有效循环容量不足，心率加快；皮肤干燥、弹性下降；进而因细胞内失水出现 乏力、头晕、烦躁。

3. 重度失水当失水量达7%～14%时，脑细胞失水严重，出现神经系统症状如躁狂、谵妄、定向力失 常、幻觉、晕厥和脱水热。当失水量超过15%时，可出现高渗性昏迷、低血容量性休克、尿闭及急性肾衰竭。

(二)等渗性失水及低渗性失水

等渗性失水时，有效循环血容量和肾血流量减少，出现少尿、口渴，重者血压下降，但渗透压基本 正常。低渗性脱水早期即发生有效循环血容量不足和尿量减少，但无口渴；重者导致细胞内低渗和细 胞水肿。临床上，依据缺钠的程度大致分轻、中、重三度。

1. 轻度失水当每千克体重缺钠8.5mmol (血浆钠130mmol/L 左右)时，血压可在100mmHg 以 上，病人有疲乏、无力、尿少、口渴、头晕等。尿钠极低或测不出。

2. 中度失水 当每千克体重丢失钠在8.5～12.0mmol (血浆钠120mmol/L 左右)时，血压降至 100mmHg 以下，表现为恶心、呕吐、肌肉挛痛、手足麻木、静脉下陷及直立性低血压。尿钠测不出。

770 第七篇 内分泌和代谢性疾病

3. 重度失水当每千克体重丢失钠在12.0～21.0mmol(血浆钠110mmol/L 左右)时，血压降至 80mmHg 以下，出现四肢发凉、体温低、脉搏细数等休克表现，并伴木僵等神经症状，严重者昏迷。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据病史(钠摄入不足、呕吐、腹泻、多尿、大量出汗等)可推测失水的类型和程度。如高热、尿崩 症应多考虑高渗性失水；呕吐、腹泻应多考虑低渗性或等渗性失水；昏迷、血压下降等提示为重度失 水，但应进行必要的实验室检查。

1. 高渗性失水 中、重度失水时，尿量减少；除尿崩症外，尿比重、血红蛋白、平均血细胞比容、血 钠(>145mmol/L) 和血浆渗透压均升高(>310mOsm/L); 可出现酮症、代谢性酸中毒和氮质血症。依 据体重的变化和其他临床表现，可判断失水的程度。

**2.** **等渗性失水** 血钠、血浆渗透压正常；尿量少，尿钠少或正常。

**3.** **低渗性失水** 血钠(<130mmol/L) 和血浆渗透压(<280mOsm/L) 降低，至病情晚期尿少，尿比 重低，尿钠减少；血细胞比容(每增高3%约相当于钠丢失150mmol)、 红细胞、血红蛋白、尿素氮均增 高，血尿素氮/肌酐(单位均为mg/d1) 比值>20:1(正常10:1)。

三种失水的比较见表7-26-2。

表7-26-2 **三种失水的比较**

**临床表现**

脱水外貌

口渴

肌肉挛痛

精神状态

体温

血压

尿量

尿钠

血钠

血液浓缩

血浆渗透压

失水、失钠与血浆浓度 通常指中度以上失水

**高渗性失水**

不明显

明 显

无

烦躁、谵妄

升高

正常，严重者下降

很少

正常

>145mmol/L

十

>310mOsm/L

失水>失钠

**等渗性失水**

较明显

有

有

烦躁或淡漠

正常或稍低

降 低

减少

减少

130～145mmol/L

+～++

正常

平衡

**低渗性失水**

很明显

无

有

淡漠、嗜睡

正常或稍低

降低，严重者休克 正常，严重者减少 明显减少

<130mmol/L

++～+++

<280mOsm/L

失水<失钠

**【防治】**

严密注意每日出入液量，监测血电解质等指标的变化，积极治疗原发病，避免不适当的脱水、利 尿、鼻饲高蛋白饮食等。已发生失水时，应依据失水的类型、程度和机体情况，决定补液方案。

**(** **一)补液总量**

应包括已丢失液体量及继续丢失的液体量两部分。

**1.** **已丢失量** 有4种计算方法：

(1)依据失水程度估算：轻度失水相当于体重的2%～3%;中度失水相当于体重的4%～6%,即 2400～3600ml;重度失水相当于体重的7%～14%,更重者可达15%以上。

(2)依据原体重估算：30～40ml/kg。

(3)依据血钠浓度计算：有3种计算方法，适用于高渗性失水。

1)丢失量=正常体液总量-现有体液总量。正常体液总量=原体重×0.6,现有体液总量=正常血 清钠÷实测血清钠×正常体液总量。

2)丢失量=(实测血清钠-正常血清钠)×现体重×0.6/正常血清钠。

3)丢失量=现体重×K×(实测血清钠-正常血清钠)。公式中的系数K 在男性为4,在女性为3。

第二十六章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常 771

(4)依据血细胞比容：适用于估计低渗性失水的失水量。可按下列公式计算：

补液量(ml)=[ (实测血细胞比容-正常血细胞比容)/正常血细胞比容]×体重(kg)×200

正常血细胞比容：男性=0.48,女性=0.42

**2.** **继续丢失量** 指就诊后发生的继续丢失量，包括生理需要量(约1500ml/d) 及继续发生的病理 丢失量(如大量出汗、肺呼出、呕吐等)。

以上的公式计算只能大概反映机体的失水量。临床实践中，应根据病人的实际情况适当增减。

**(二)补液种类**

高渗、等渗和低渗性失水均有失钠和失水，仅程度不一，均需要补钠和补水。 一般来说，高渗性失 水补液中含钠液体约占1/3,等渗性失水补液中含钠液体约占1/2,低渗性失水补液中含钠液体约占 2/3。

1. 高渗性失水补水为主，补钠为辅。经口、鼻饲者可直接补充水分，经静脉者可补充5%葡萄 糖液、5%葡萄糖氯化钠液或0.9%氯化钠液。适当补钾及碱性液。

2. 等渗性失水 补充等渗溶液为主，首选0.9%氯化钠液，但长期使用可引起高氯性酸中毒。因 为正常细胞外液的钠、氯比值是7:5,0.9%氯化钠液1000ml+5% 葡萄糖液500ml+5% 碳酸氢钠液 100ml 的配方更符合生理需要。

3. 低渗性失水 补充高渗液为主。宜将上述配方中的5%葡萄糖液500ml 换成10%葡萄糖液 250ml,必要时可再补充适量的3%～5%氯化钠液。补液量可按氯化钠1g 含 Na\*17mmol 折算，但补充 高渗液不能过快， 一般以血钠每小时升高0.5mmol/L 为宜。补钠量可参照下述公式计算：①补钠量= (125mmol/L- 实测血清钠)×0.6×体重(kg);② 补钠量=(142mmol/L- 实测血清钠)×0.2×体重(kg)。 0.6×体重(kg)表示机体的体液总量，0.2×体重(kg) 表示细胞外液量。 一般先补给补钠量的1/3~ 1/2,复查生化指标后再确定后续治疗方案。

(三)补液方法

1. 补液途径 尽量口服或鼻饲，不足部分或中、重度失水者需经静脉补充。

2. 补液速度 宜先快后慢。重症者开始4~8小时内补充液体总量的1/3～1/2,其余在24～48 小时补完。具体的补液速度要根据病人的年龄，心、肺、肾功能和病情而定。

3. 注意事项 ①记录24小时出入液体量；②密切监测体重、血压、脉搏、血清电解质和酸碱度；

③ 急需大量快速补液时，宜采用鼻饲法补液；经静脉补充时宜监测中心静脉压(<120mmH₂O 为宜);

④ 宜在尿量>30ml/h 后补钾， 一般浓度为3g/L, 当尿量>500ml/d 时，日补钾量可达10～12g;⑤ 纠正酸 碱平衡紊乱。

二、水过多和水中毒

水过多(water excess)是指机体摄入或输入水过多，以致水在体内潴留，引起血液渗透压下降和循 环血量增多的一种病理状态。若过多的水进入细胞内，导致细胞内水过多则称为水中毒(water intoxi- cation)。 水过多和水中毒是稀释性低钠血症的病理表现。

【病因和发病机制)

多因水调节机制障碍，而又未限制饮水或不恰当补液引起。

1. 抗利尿激素代偿性分泌增多其特征是毛细血管静水压升高和(或)胶体渗透压下降，总容量 过多，有效循环容量减少，体液积聚在组织间隙。常见于右心衰竭、缩窄性心包炎、下腔静脉阻塞、门 静脉阻塞、肾病综合征、低蛋白血症、肝硬化等。

**2.** **抗利尿激素分泌失调综合征** **(SIADH)** 详见本篇第八章。其特征是体液总量明显增多，有

效循环血容量和细胞内液增加，血钠低。 一般不出现水肿。

**3.** **肾排泄水障碍** 多见于急性肾衰竭少尿期、急性肾小球肾炎等致肾血流量及肾小球滤过率降 低，而摄入水分未加限制时。水、钠滤过率低而肾近曲小管重吸收增加，水、钠进入肾远曲小管减少，

第七篇 内分泌和代谢性疾病

772

水的排泄障碍(如补水过多更易发生),但有效循环血容量大致正常。

**4.** **肾上腺皮质功能减退症** 盐皮质激素和糖皮质激素分泌不足使肾小球滤过率降低，在入水量 过多时导致水潴留。

5. 渗透阈重建 肾排泄水功能正常，但能兴奋ADH 分泌的渗透阙降低(如孕妇),可能与绒毛膜 促性腺激素分泌增多有关。

6. 抗利尿激素用量过多 见于本篇第七章中枢性尿崩症治疗不当时。

**【临床表现】**

1. 急性水过多和水中毒起病急，精神神经表现突出，如头痛、精神失常、定向力障碍、共济失 调、癫痫样发作、嗜睡与躁动交替出现以至昏迷。也可呈头痛、呕吐、血压增高、呼吸抑制、心率缓慢等 颅内高压表现。

2. 慢性水过多和水中毒 轻度水过多仅有体重增加；当血浆渗透压低于260mOsm/L (血钠 125mmol/L) 时，有疲倦、表情淡漠、恶心、食欲减退和皮下组织肿胀等表现；当血浆渗透压降至240~ 250mOsm/L (血钠115～120mmol/L) 时，出现头痛、嗜睡、神志错乱、谵妄等神经精神症状；当血浆渗透 压降至230mOsm/L (血钠110mmol/L) 时，可发生抽搐或昏迷。血钠在48小时内迅速降至108mmol/L 以下可致神经系统永久性损伤或死亡。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据病史，结合临床表现及必要的实验室检查， 一般可作出诊断，并应判断：①水过多的病因和程 度(体重变化、出入水量、血钠浓度等);②有效循环血容量和心、肺、肾功能状态；③血浆渗透压。

应注意与缺钠性低钠血症鉴别。水过多和水中毒时尿钠一般大于20mmol/L, 而缺钠性低钠血症 的尿钠常明显减少或消失。

**【防治】**

积极治疗原发病，记录24小时出入水量，控制水的摄入量和避免补液过多可预防水过多的发生 或其病情的加重。

**(一)轻症水过多和水中毒**

限制进水量，使入水量少于尿量。适当服用依他尼酸或呋塞米等袢利尿剂。

**(二)急重症水过多和水中毒**

保护心、脑功能，纠正低渗状态。

**1.** **高容量综合征** 以脱水为主，减轻心脏负荷。首选呋塞米或依他尼酸等袢利尿剂，如呋塞米 20～60mg,每天口服3～4次，急重者可用20～80mg,每6小时静脉注射1次；依他尼酸25～50mg,用 25%葡萄糖液40～50ml稀释后缓慢静脉注射，必要时2～4小时后重复注射。有效循环血容量不足 者要补充有效血容量，危急病例可采取血液超滤治疗，可用硝普钠、硝酸甘油等减轻心脏负荷。明确 为抗利尿激素分泌过多者，除病因治疗外，可选用利尿剂、地美环素或碳酸锂治疗。

**2.** **低渗血症(特别是已出现精神神经症状者)** 应迅速纠正细胞内低渗状态，除限水、利尿外， 应使用3%～5%氯化钠液， 一般剂量为5～10ml/kg,严密观察心、肺功能变化，调节剂量及滴速， 一般 以分次补给为宜。治疗中注意纠正钾代谢失常及酸中毒。

**三、低钠血症**

低钠血症是指血清钠<135mmol/L 的一种病理生理状态，与体内总钠量无关。

**1.** **缺钠性低钠血症**

即低渗性失水。体内的总钠量和细胞内钠减少，血清钠浓度降低。

即水过多，血钠被稀释。总钠量可正常或增加，细胞内液和血清钠浓度 少见。机体缺钠时，钠从细胞外移入细胞内。总体钠正常，细胞内液钠增

多见于恶性肿瘤、肝硬化晚期、营养不良、年老体衰及其他慢性疾病晚期，

**2.** **稀释性低钠血症**

降低。

**3.** **转移性低钠血症**

多，血清钠减少。

**4.** **特发性低钠血症**

**第二十六章水、电解质代谢和酸碱平衡失常**

亦称消耗性低钠血症。可能是细胞内蛋白质分解消耗，细胞内渗透压降低，水由细胞内移向细胞外 所致。

5. 脑性盐耗损综合征 (cerebral salt wasting syndrome,CSW) 由于下视丘脑或脑干损伤 导致下视丘脑与肾脏神经联系中断，导致远曲小管出现渗透性利尿，血钠、氯、钾降低，尿中含量增高。

任何存在神经系统受损的病人，在发生低钠血症时均应鉴别CSW 和 SIADH。 前者血容量降低， 伴有失水症状，血浆渗透压降低，尿钠和氯显著升高；后者血容量增多，血浆渗透压和中心静脉压降 低，因此容量消耗是诊断CSW 的鉴别要点，血AVP 升高可用于评价血容量减少的程度。

**【诊断与治疗】**

参阅低渗性失水、水过多和水中毒部分。转移性低钠血症少见，临床上主要表现为低钾血症，治 疗以去除原发病和纠正低钾血症为主。特发性低钠血症主要是治疗原发病。

严重高脂血症、高蛋白血症等可引起“假性低钠血症”,主要应针对原发病因治疗。

对于颅内疾病引起的CSW, 可补充晶体电解质和水，必要时应用AVP 拮抗剂，如托伐普坦、考尼 伐坦、莫扎伐普坦等。此外可用皮质醇(fludrocortisone)每次0.05～0.1mg,每日2次，但不宜长期 应用。

**四、高钠血症**

高钠血症是指血清钠>145mmol/L,机体总钠量可增高、正常或减少。

1. 浓缩性高钠血症 即高渗性失水，最常见。体内总钠减少，而细胞内和血清钠浓度增高。见 于单纯性失水或失水>失钠时。

2. 潴钠性高钠血症 较少见。主要因肾排泄钠减少和(或)钠的入量过多所致，如右心衰竭、肾 病综合征、肝硬化腹水、库欣综合征、原发性醛固酮增多症、颅脑外伤，以及急、慢性肾衰竭和补碱过 多等。

3. 特发性高钠血症较少见。本症分泌AVP 的能力并未丧失，但是AVP 释放的渗透压阈值提 高，只有体液达到明显高渗状态时才能释放AVP, 因此体液一直处于高渗状态。

**【临床表现和诊断】**

浓缩性高钠血症的临床表现及诊断参阅本章第一节高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症以神经精神症状为主要表现，病情轻重与血钠升高的速度和程度有关。初期症 状不明显，随着病情发展或在急性高钠血症时，主要呈脑细胞失水表现，如神志恍惚、烦躁不安、抽搐、 惊厥、癫痫样发作、昏迷乃至死亡。

特发性高钠血症的症状一般较轻，常伴血浆渗透压升高。特发性高钠血症无明显脱水体征，持续 高钠血症，机体仍有AVP 分泌能力，肾小管对AVP 仍有反应性。

**【防治】**

积极治疗原发病，限制钠的摄入量，防止钠输入过多。

早期补充足量的水分以纠正高渗状态，然后再酌情补充电解质。纠正高钠血症不能操之过急，补 液过速、降低高渗状态过快，可能引发脑水肿、惊厥、神经损害，从而导致死亡。浓缩性高钠血症的治 疗参照高渗性失水部分。

潴钠性高钠血症除限制钠的摄入外，可用5%葡萄糖液稀释疗法或鼓励多饮水，但必须同时使用 排钠性利尿药。因这类病人多有细胞外容量增高，需严密监护心肺功能，防止输液过快过多，以免导 致肺水肿。上述方法未见效且病情加重者，可考虑应用8%葡萄糖溶液做透析疗法。

氢氯噻嗪和氯磺丙脲可缓解特发性高钠血症的症状。

**第二节** **钾代谢失常**

钾的主要生理作用是维持细胞的新陈代谢、调节渗透压与酸碱平衡、保持神经肌肉的应激性和心

**773**



774



第七篇 内分泌和代谢性疾病

肌的正常功能。正常成年男性体内钾总量为50~55mmol/kg,女性为40~50mmol/kg。 体内98%的钾 分布在细胞内，2%在细胞外，血钾仅占总量的0.3%。正常血钾浓度为3.5～5.5mmol/L,细胞间液为 3.0～5.0mmol/L

成人每日需钾约0.4mmol/kg,即3～4g钾，主要来源于饮食，肉类、水果、蔬菜等均富含钾，普通膳 食每日可供钾50～1000mmol。 肾脏是排钾的主要器官，尿钾占85%,粪和汗液分别排钾10%和5%。 肾有较好的排钠功能，但保钾能力差，即使不摄入钾，每日仍排钾30～50mmol,尿钾排出量受钾的摄 入量、远端肾小管钠浓度、血浆醛固酮和皮质醇的调节。细胞内液的钾为细胞外液的30～50倍，这主 要依赖于细胞膜上的Na\*/K\*-ATP 酶，它以3:2的比例将Na\*转运出细胞并使 K\* 进入细胞内，因此 Na\*/K\*-ATP 酶是维持细胞钾代谢平衡的重要因素。

**一、钾缺乏和低钾血症**

低钾血症(hypokalemia)是指血清钾<3.5mmol/L 的一种病理生理状态。造成低钾血症的主要原 因是体内总钾量丢失，称为钾缺乏症(potassium depletion)。 临床上，体内总钾量不缺乏，也可因稀释 或转移到细胞内而导致血清钾降低；反之，虽然钾缺乏，但如血液浓缩，或钾从细胞内转移至细胞外， 血钾浓度又可正常甚至增高。

**【病因、分类和发病机制**

(一)缺钾性低钾血症

表现为体内总钾量、细胞内钾和血清钾浓度降低。

1. 摄入钾不足长期禁食、偏食、厌食，每日钾的摄入量<3g,并持续2周以上。

2. 排出钾过多 主要经胃肠或肾丢失过多的钾。

(1)胃肠失钾：因消化液丢失而失钾，见于长期大量的呕吐(如幽门梗阻)、腹泻(如血管活性肠 肽瘤、滥用泻药、霍乱等)、胃肠胆道引流或造瘘等。

(2)肾脏失钾：①肾脏疾病：急性肾衰竭多尿期、肾小管酸中毒、失钾性肾病、尿路梗阻解除后利 尿、Liddle综合征；②内分泌疾病：原发性或继发性醛固酮增多症、Cushing综合征、异源性ACTH 综合 征等；③利尿药：如呋塞米、依他尼酸、布美他尼、氢氯噻嗪、美托拉宗、乙酰唑胺等排钾性利尿药，或甘 露醇、山梨醇、高渗糖液等渗透性利尿药；④补钠过多致肾小管钠-钾交换加强，钾排出增多；⑤碱中毒 或酸中毒恢复期；⑥某些抗生素，如青霉素、庆大霉素、羧苄西林、多黏菌素B 等。

(3)其他原因所致的失钾：如大面积烧伤、放腹腔积液、腹腔引流、透析、长期高温作业等。

**(二)转移性低钾血症**

因细胞外钾转移至细胞内引起，表现为体内总钾量正常，细胞内钾增多，血清钾浓度降低。见于： ① 代谢性或呼吸性碱中毒或酸中毒的恢复期， 一般血pH 每升高0.1,血钾约下降0.7mmol/L;② 使用 大量葡萄糖液(特别是同时应用胰岛素时);③周期性瘫痪，如家族性低血钾性周期性瘫痪、Graves病 ； ④ 急性应激状态，可致肾上腺素分泌增多，促进钾进入细胞内；⑤棉籽油或氯化钡中毒；⑥使用叶酸、 维生素B₂ 治疗贫血；⑦反复输入冷存洗涤过的红细胞，因冷存过程中可丢失钾50%左右，进入人体后 细胞外钾迅速进入细胞内；⑧低温疗法使钾进入细胞内。

**(三)稀释性低钾血症**

细胞外液水潴留时，血钾浓度相对降低，机体总钾量和细胞内钾正常，见于水过多和水中毒，或过 多过快补液而未及时补钾时。

**【临床表现】**

取决于低钾血症发生的速度、程度和细胞内外钾浓度异常的轻重。慢性轻型者的症状轻或无症 状，急性而迅速发生的重型者症状往往很重，甚至致命。

**(一)缺钾性低钾血症**

1. 骨骼肌表现一般血清钾<3.0mmol/L 时，病人感疲乏、软弱、乏力；<2.5mmol/L 时，全身性肌 无力，肢体软瘫，腱反射减弱或消失，甚而膈肌、呼吸肌麻痹，呼吸、吞咽困难，重者可窒息。可伴麻木、

第二十六章水、电解质代谢和酸碱平衡失常 **775**

疼痛等感觉障碍。病程较长者常伴肌纤维溶解、坏死、萎缩和神经退变等病变。

2. 消化系统表现 恶心、呕吐、厌食、腹胀、便秘、肠蠕动减弱或消失、肠麻痹等，重者肠黏膜下组 织水肿。

3. 中枢神经系统表现 萎靡不振、反应迟钝、定向力障碍、嗜睡或昏迷。

4. 循环系统表现 早期心肌应激性增强，心动过速，可有房性、室性期前收缩；重者呈低钾性心 肌病，心肌坏死、纤维化。心电图：血钾降至3.5mmol/L时，T 波宽而低，QT 间期延长，出现U 波；重者 T 波倒置，ST 段下移，出现多源性期前收缩或室性心动过速；更严重者可因心室扑动、心室颤动、心脏 骤停或休克而猝死。

5. 泌尿系统表现 长期或严重失钾可致肾小管上皮细胞变性坏死，尿浓缩功能下降出现口渴多 饮和夜尿多；进而发生失钾性肾病，出现蛋白尿和管型尿等。

6. 酸碱平衡紊乱表现 钾缺乏时细胞内缺钾，细胞外Na\*和 H\* 进入细胞内，肾远端小管K\* 与 Na\*交换减少而H\*与 Na\*交换增多，故导致代谢性碱中毒、细胞内酸中毒及反常性酸性尿。

(二)转移性低钾血症

亦称为周期性瘫痪。常在半夜或凌晨突然起病，主要表现为发作性软瘫或肢体软弱乏力，多数以 双下肢为主，少数累及上肢；重者累及颈部以上部位和膈肌；1～2小时达高峰， 一般持续数小时，个别 可长达数日。

(三)稀释性低钾血症

主要见于水过多或水中毒时。

【诊断】

一般根据病史，结合血清钾测定可作出诊断。反复发作的周期性瘫痪是转移性低钾血症的 重要特点，但其他类型的低钾血症均缺乏特异的症状和体征。特异的心电图表现(如低T 波 、 QT 间期延长和U 波)有助于诊断。病因鉴别时，要首先区分肾性(一般尿钾多>20mmol/L) 或肾 外性失钾；并对可能病因作相应的检查，必要时测定血浆肾素活性和醛固酮水平。 一般情况下 血清钾水平可大致反映缺钾性低钾血症的缺钾程度(血清钾<3.5mmol/L 表示钾丢失达总量的 1 0 % 以 上 )

**【防治】**

积极治疗原发病，给予富含钾的食物。对缺钾性低钾血症者，除积极治疗原发病外，应及时补钾。

在血容量减少、周围循环衰竭、休克致肾功能障碍时，除非有严重心律失常或呼吸麻痹等紧急情 况，应待补充血容量、排尿达到30～40ml/h后，继续观察6小时，给予补钾。通常在尿量达500ml/d 以上可予以补钾。

1. 补钾量参照血清钾水平，大致估计补钾量：①轻度缺钾：血清钾3.0~3.5mmol/L,可补充钾 100mmol (相当于氯化钾8g);②中度缺钾：血清钾2.5～3.0mmol/L,可补充钾300mmol(相当于氯化钾 24g);③重度缺钾：血清钾2.0~2.5mmol/L 水平，可补充钾500mmol(相当于氯化钾40g)。 但一般每 日补钾以不超过200mmol(相当于氯化钾15g)为宜。

2. 补钾种类

(1)饮食补钾：肉、青菜、水果、豆类含钾量高，100g 肉、青菜、水果、豆类含钾0.2～0.4g,而100g 的米、面含钾0.09~0.14g,100g的蛋含钾0.06～0.09g。

(2)药物补钾：①氯化钾：含钾13～14mmol/g,最常用；②枸橡酸钾：含钾约9mmol/g;③醋酸钾： 含钾约10mmol/g,枸橼酸钾和醋酸钾适用于伴高氯血症者(如肾小管酸中毒)的治疗；④谷氨酸钾：含 钾约4.5mmol/g,适用于肝衰竭伴低钾血症者；⑤L-门冬氨酸钾镁溶液：含钾3.0mmol/10ml,镁 3.5mmol/10ml,门冬氨酸和镁有助于钾进入细胞内。

**3.** **补钾方法**

(1)途径：轻者给予富含钾的食物。口服补钾以氯化钾为首选；为减少胃肠道反应，宜将10%氯 化钾溶液稀释于果汁或牛奶中餐后服，或改用氯化钾控释片，或换用10%枸橼酸钾，或鼻饲补钾。严

776

笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

重病例需静脉滴注补钾。

(2)速度： 一般静脉补钾的速度以20～40mmol/h 为宜，不能超过50～60mmol/h。

(3)浓度：常规静脉滴注法补钾，静注液体以含钾20～40mmol/L 或氯化钾1.5～3.0g/L 为宜。 需要限制补液量和(或)不能口服补钾的严重低钾病人，可行深静脉穿刺或插管采用精确的静脉微量 输注泵匀速输注较高浓度的含钾液体。

4. 注意事项①补钾时须检查肾功能和尿量，尿量>500ml/d 或>30ml/h 则补钾安全，否则应慎 重补钾以免引发高血钾；②低钾血症时将氯化钾加入生理盐水中静滴，如血钾已正常，则将氯化钾加 入葡萄糖液中静滴，可预防高钾血症和纠正钾缺乏症，如停止静脉补钾24小时后血钾仍正常，可改为 口服补钾(血钾3.5mmol/L,仍缺钾约10%);③对输注较高浓度钾溶液的病人，应持续心脏监护和每 小时测定血钾，避免严重高钾血症和(或)心脏停搏；④钾进入细胞内较为缓慢，细胞内外的钾平衡时 间约需15小时或更久，故应特别注意输注中和输注后的严密观察，防止发生一过性高钾血症；⑤难治 性低钾血症需注意纠正碱中毒和低镁血症；⑥补钾后可加重原有的低钙血症出现手足搐搦，应及时补 给钙剂；⑦不宜长期使用氯化钾肠溶片，以免小肠处于高钾状态引发小肠狭窄、出血、梗阻等并发症。

**二、高钾血症**

高钾血症(hyperkalemia)是指血清钾浓度>5.5mmol/L 的一种病理生理状态，此时的体内钾总量 可增多(钾过多)、正常或缺乏。

**【病因和发病机制】**

**1.** **钾过多性高钾血症** 其特征是机体钾总量增多致血清钾过高，主要见于肾排钾减少。 一般只 要肾功能正常，尿量>500ml/d,很少引起高钾血症。

(1)肾排钾减少：主要见于肾小球滤过率下降和肾小管排钾减少。前者包括少尿型急性、慢性肾 衰竭，后者包括肾上腺皮质功能减退症、低肾素性低醛固酮症、肾小管酸中毒、氮质血症、长期使用潴 钾性利尿药(螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)、β受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体类抗 炎药。

(2)摄入钾过多：在少尿基础上，常因饮食钾过多、服用含钾丰富的药物、静脉补钾过多过快或输 入较大量库存血或放射照射血等引起。

2. 转移性高钾血症 常由细胞内钾释放或转移到细胞外所致，少尿或无尿诱发或加重病情，但 机体总钾量可增多、正常或减少。

(1)组织破坏：细胞内钾进入细胞外液，如重度溶血性贫血，大面积烧伤、创伤，肿瘤接受大剂量 化疗，血液透析，横纹肌溶解症等。

(2)细胞膜转运功能障碍：①代谢性酸中毒时钾转移到细胞外，H\* 进入细胞内，血pH 降低，血清 钾升高；②严重失水、休克致组织缺氧；③剧烈运动、癫痫持续状态、破伤风等；④高钾性周期性瘫痪； ⑤ 使用琥珀胆碱、精氨酸等药物。

**3.** **浓缩性高钾血症** 重度失水、失血、休克等致有效循环血容量减少，血液浓缩而钾浓度相对升 高，多同时伴有肾前性少尿及排钾减少；休克、酸中毒、缺氧等使钾从细胞内进入细胞外液。

**4.** **假性高钾血症** 如试管内溶血、静脉穿刺技术不良、血小板增多、白细胞增多等导致细胞内钾 外移引起。

**【临床表现】**

常被原发病掩盖。主要表现为心肌收缩功能降低、心音低钝，可使心脏停搏于舒张期；出现心率 减慢、室性期前收缩、房室传导阻滞、心室颤动及心跳停搏。心电图是诊断高钾血症程度的重要参考 指标：血清钾>6mmol/L 时，出现基底窄而高尖的T 波；7～9mmol/L 时 ，PR 间期延长，P 波消失，QRS 波群变宽，R 波渐低，S 波渐深，ST 段与T 波融合；>9~10mmol/L 时，出现正弦波，QRS 波群延长，T 波 高尖；进而心室颤动、蠕动。血压早期升高，晚期降低，出现血管收缩等类缺血症：皮肤苍白、湿冷、麻 木、酸痛等。因影响神经肌肉复极过程，病人疲乏无力，四肢松弛性瘫痪，腱反射消失，也可出现动作

第二十六章水、电解质代谢和酸碱平衡失常 **777**

迟钝、嗜睡等中枢神经症状。

**【诊断与鉴别诊断】**

有导致血钾增高和(或)肾排钾减少的基础疾病，血清钾>5.5mmol/L 即可确诊。临床表现仅供 诊断的参考，心电图可作为诊断、病情判定和疗效观察的重要指标。血钾水平和体内总钾含量不一定 呈平行关系。钾过多时，可因细胞外液水过多或碱中毒而使血钾不高；反之，钾缺乏时也可因血液浓 缩和酸中毒而使血钾增高。确定高钾血症诊断后，还需寻找和确定导致高钾血症的原发疾病。

**【防治】**

早期识别和积极治疗原发病，控制钾摄入，停用升高血钾的药物。高钾血症对机体的重要威胁是 心脏抑制，治疗原则是迅速降低血钾水平，保护心脏。

(一)对抗钾的心脏抑制作用

1. 乳酸钠或碳酸氢钠液 可碱化血液，促使钾进入细胞内；钠拮抗钾的心脏抑制作用；增加远端 小管中钠含量和Na\*-K\*交换，增加尿钾排出量；Na\*增加血浆渗透压，从而扩容稀释性降低血钾；Na\* 有抗迷走神经作用，提高心率。在急重症时，立即用11.2%乳酸钠液60～100ml(或4%～5%碳酸氢 钠100～200ml)静脉滴注， 一般数分钟起作用。注意事项：①注射中应注意防止诱发肺水肿；②乳酸 钠或醋酸钠需在肝脏内代谢成碳酸氢钠，因此肝病病人应慎用；③碳酸氢钠不能与葡萄糖酸钙混合使 用，以免出现碳酸钙沉积。

2. 钙剂 可对抗钾的心肌毒性。常用10%葡萄糖酸钙或5%氯化钙10～20ml加等量25%葡萄 糖液，缓慢静脉注射， 一般数分钟起作用，但需多次应用。有心力衰竭者不宜同时使用洋地黄。钙离 子并不能影响细胞内外液K\*的分布，但可使静息膜电位与阈电位之间的差距增加，从而稳定心脏兴 奋性，因此还需使用其他方法来降低血钾。

3. 高渗盐水 其作用机制与乳酸钠相似，但高氯可引发高氯性酸中毒，对高钾血症不利，应慎 用。常用3%～5%氯化钠液100～200ml 静脉滴注，效果迅速，但可增加循环血容量，对少尿无尿者可 引发肺水肿，故应注意监护心肺功能。若尿量正常，也可应用等渗盐水。

4. 葡萄糖和胰岛素 使血清钾转移至细胞内。 一般用25%～50%葡萄糖液，按每3～4g 葡萄糖 给予1 U 普通胰岛素持续静脉滴注。

5. 选择性β₂ 受体激动剂 可促进钾转入细胞内，如沙丁胺醇等。

(二)促进排钾

1. 经肾排钾 肾是排钾主要器官。可给予高钠饮食或静脉输入高钠溶液；应用呋塞米、依他尼 酸、氢氯噻嗪等排钾性利尿药，但肾衰竭时效果不佳。

2. 经肠排钾 在肠道，阳离子交换树脂与钾交换，可清除体内钾。常用聚磺苯乙烯交换树脂 10～20g,一 日口服2~3次；或40g 加入25%山梨醇液100～200ml 中保留灌肠。可单独或并用25% 山梨醇液口服， 一次20ml,一 日2~3次。

3. 透析疗法 适用于肾衰竭伴急重症高钾血症者，以血液透析为最佳，也可使用腹膜透析。

**(三)减少钾的来源**

① 停止高钾饮食或含钾药物；②供给高糖高脂饮食或采用静脉营养，以确保足够热量，减少分解

代谢所释放的钾；③清除体内积血或坏死组织；④避免应用库存血；⑤控制感染，减少细胞分解。

**第三节** **酸碱平衡失常**

人体主要通过体液缓冲系统调节、肺调节、肾调节和离子交换调节等4组缓冲对来维持及调节酸 碱平衡。其中体液缓冲系统最敏感，它包括碳酸氢盐系统、磷酸盐系统、血红蛋白及血浆蛋白系统，尤 以碳酸氢盐系统最重要，正常时，碳酸氢盐[HCO₃]/ 碳酸[H₂CO₃] 为20:1。肺调节一般在10～30分 钟发挥作用，主要以CO₂ 形式排出挥发性酸。离子交换调节一般在2～4小时之后发挥作用。肾调节 最慢，多在数小时之后发生，但其作用强而持久，且是非挥发性酸和碱性物质排出的唯一途径。体液

**778**

0飞记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

缓冲系统和离子交换是暂时的，过多的酸或碱性物质需最终依赖肺和肾的清除。如果体内酸和(或) 碱过多或不足，引起血液氢离子浓度改变，可导致酸碱平衡失常。

**【酸碱平衡指标】**

临床上主要测定pH、呼吸性和代谢性因素三方面的指标。

1.pH 为 H\*浓度的负对数值。正常动脉血pH 为7.35～7.45,平均7.40,比静脉血约高0.03,

受呼吸和代谢双重因素的影响。 pH>7.45 表示碱中毒；<7.35表示酸中毒；7.35～7.45有3种可能： ① 酸碱平衡正常；②处于代偿期的酸碱平衡失常；③混合型酸碱平衡失常。单凭pH 不能区别代谢性 或呼吸性、单纯性或复合性酸碱平衡紊乱。人体的pH 可耐受范围为6.8～7.8。pHx (非呼吸性pH) 是血标本用40mmHg 的 CO₂ 平衡后测定的pH, 由于不受呼吸因素的影响，故可反映代谢性酸碱平衡 情况。正常动脉血pHw 为7.40。

2.H\* 浓度正常动脉血的H\*浓度为(40±5)mmol/L,H\*浓度与pH 呈反对数关系。

3. 二氧化碳分压 (PaCO₂) 为溶解于动脉血中的CO₂ 所产生的压力。正常动脉血为35~

45mmHg, 平均40mmHg, 反映肺泡中的CO₂ 浓度，为呼吸性酸碱平衡的重要指标：增高表示通气不足， 为呼吸性酸中毒；降低表示换气过度，属呼吸性碱中毒。代谢性因素可使PaCO₂ 呈代偿性改变，代谢 性酸中毒时PaCO₂ 降低，代谢性碱中毒时升高。

4. 标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate,SB) 指在标准条件下所测得的HCO₃ 含量。标 准条件是指在37℃条件下，全血标本与PaCO₂ 为40mmHg 的气体平衡后，使血红蛋白完全氧合所测得 的HCO₃ 含量。正常值为22～26(平均24)mmol/L。SB 不受呼吸因素的影响，反映HCO₃ 的储备量， 是代谢性酸碱平衡的重要指标。 SB 增加提示代谢性碱中毒，减低提示代谢性酸中毒。

5.实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate,AB) 指在实际条件下所测得的HCO₃ 含量。 AB 反 映机体实际的HCO₃~ 含量，故受呼吸因素的影响。

正常人SB=AB=22～26mmol/L。SB 增高可能提示代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性碱中毒。 AB 与SB 的差数反映呼吸因素对HCO₃ 影响的强度：AB>SB 表示 CO₂ 潴留，提示呼吸性酸中毒；AB<SB 表示CO₂ 排出增多，提示呼吸性碱中毒；AB 与 SB 均低，而AB=SB, 提示失代偿的代谢性酸中毒；而 AB<SB 则可能为代偿后的代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒，也可能为代谢性酸中毒和呼吸性 碱中毒并存；若AB 与SB 均高，AB=SB, 提示失代偿的代谢性碱中毒；而AB>SB 则可能为代偿后的代 谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒，也可能为代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒。

6. 缓冲碱 (buffer base,BB) 是指血中能作为缓冲的总碱量，包括开放性缓冲阴离子(碳酸 氢盐)、非开放性缓冲阴离子(血红蛋白、血浆蛋白、磷酸盐等)的总和。 BB 只受血红蛋白浓度的影 响，是反映代谢性酸碱平衡的又一指标，BB 减少表示酸中毒，增加表示碱中毒。

7. 碱剩余 (base excess,BE)或碱缺乏 (base deficit,BD) 指在温度为37～38℃、CO₂

分压为40mmHg 的标准条件下滴定血液标本，使pH 等于7.40所消耗的酸量(BE) 或碱量(BD), 正常 值为O±2.3。BE说明BB 增加，用正值表示；BD 说明BB 减少，用负值表示。 BE 表示代谢性碱中毒， BD 表示代谢性酸中毒；BE 和 BD 不受呼吸因素的影响。临床上常用的BE 有全血BE(BEb) 和细胞外 BE(BEect,BEHb5) 两种，正常值为(-3~+3)mmol/L,平均值为0。因血液血红蛋白(Hb) 的变化可影 响 BEb,故测定BEb 时必须用实际的血液Hb 浓度进行校正。

**8.** **二氧化碳结合力** **(CO₂CP)** 是指血液中HCO₃“和H₂CO₃ 中 CO₂ 含量的总和，正常值22~

29(平均25)mmol/L。CO₂CP 受代谢和呼吸双重因素的影响，减少可能为代谢性酸中毒或代偿后的呼 吸性碱中毒，增多可能为代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。

**9.** **阴离子隙(anion** **gap,AG)** 临床上常用可测定的阳离子减去可测定的阴离子之差表示， 阴离子隙(mmol/L)=(Na\*+K\*)- (HCO₃⁻+C1-), 或 =Na\*- (HCO₃⁻+Cl-)。AG 正常值8～16(平均12) mmol/L,>16mmol/L 常表示有机酸增多的代谢性酸中毒，<8mmol/L可能是低蛋白血症所致。

**【酸碱平衡失常】**

体内产生或摄入的酸性或碱性物质超越了其缓冲、中和与排除的速度和能力，在体内蓄积，即发

第二十六章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常 **779**

生酸碱平衡失常。早期由于HCO₃-/H₂CO₃ 等的缓冲，尚能使其比值保持在20:1,pH 和 H\*浓度维持 在正常范围，称为代偿性酸中毒或碱中毒。当病情严重，代偿失效，HCO₃-/H₂CO₃ 比值不能保持在 20:1,pH 和H\*浓度超过正常范围时，则发生失代偿性酸中毒或碱中毒。

**一、代谢性酸中毒**

简称“代酸”,见第五篇第十章慢性肾衰竭。

**二、代谢性碱中毒**

简称“代碱”。

**【病因和发病机制】**

大多数是由于各种原因致肾小管HCO₃ “重吸收过多(如血容量不足、CI”或钾丧失)引起。

**(一)近端肾小管碳酸氢盐最大吸收阈增大**

1. 容量不足性碱中毒 呕吐、幽门梗阻、胃引流等致大量HCl 丢失，而肠液中的HCO₃ 因未被胃 酸中和而吸收过多，造成碱血症；血容量不足，肾重吸收钠和 HCO₃~ 增加，出现反常性酸性尿，血 HCO₃ 和pH 升高，导致容量不足性碱中毒。

2. 缺钾性碱中毒 缺钾时，H\*转入细胞内，肾小管排H\*增加，Na\*、HCO₃ 重吸收增多，产生缺钾 性代碱，多同时伴有CI 缺乏。

3. 低氯性碱中毒 ①胃液丢失造成一过性碱血症，由于肾小管细胞的Cl-减少，Na\*、K\*、HCO₃ 再吸收增加；②排钾性利尿药使排Cl-多于排 Na\*;③原发性醛固酮增多症致低氯性碱中毒。上述情 况经补氯后可纠正碱中毒，故称为“对氯有反应性碱中毒”。

4. 高碳酸血症性碱中毒慢性呼吸性酸中毒(如通气不足纠正过快，PaCO₂ 急剧下降)因肾重吸 收HCO₃ 增加而致碱中毒。

**(二)肾碳酸氢盐产生增加**

进入终末肾单位的Na\*增加， 一方面促进肾泌酸，另一方面引起肾 HCO₃ 产生增加(净酸排泌增 加),造成代碱(肾性代碱)。

1. 使用排钾保钠类利尿药使远端肾小管中钠盐增加。另外，利尿药还可造成血容量减少，低 钾血症和低氯血症。

2. 盐皮质激素增加 盐皮质激素过多促进肾小管Na\*的重吸收，泌H\*、泌K\*增加可导致代碱。 3.Liddle 综合征 造成潴钠、排钾，导致肾性代碱。

**(三)有机酸的代谢转化缓慢**

是一过性代碱的重要原因。常见于糖尿病酮症酸中毒胰岛素治疗后，血液透析造成醋酸大量摄 入等。

**【代偿机制】**

体内碱性物质增多，缓冲系统即刻将强碱转化为弱碱，使HCO₃ 消耗，而H₂CO₃ 增多，抑制呼吸中 枢，肺通气减弱，CO₂ 潴留，HCO₃ 代偿性增加。肾碳酸酐酶活力减弱而H\*形成和排泌减少，NaHCO₃ 重吸收也减少，使HCO₃-/H₂CO₃ 代偿性恢复到20:1,pH 正常。

**【临床表现】**

轻者被原发病掩盖。重者呼吸浅慢，由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，碱中毒致乙酰胆碱释放 增多，神经肌肉兴奋性增高，常有面部及四肢肌肉抽动、手足搐搦，口周及手足麻木。血红蛋白对氧的 亲和力增加，致组织缺氧，出现头晕、躁动、谵妄乃至昏迷。伴低钾血症时，可表现为软瘫。

**【诊断与鉴别诊断)**

积极寻找和区别导致H\* 丢失或碱潴留的原发病因，确诊依赖于实验室检查。 HCO₃-、AB、SB、 BB、BE增加；如能除外呼吸因素的影响，CO₂CP 升高有助于诊断。尿电解质、pH、血管紧张素、醛固

780

6笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

酮、促肾上腺皮质激素、皮质醇测定等有助于明确病因。失代偿期pH>7.45,H\* 浓度<35mmol/L;缺钾 性碱中毒者的血清钾降低，尿呈酸性；低氯性者的血清氯降低，尿Cl⁻>10mmol/L。

**【防治】**

避免碱摄入过多，应用排钾性利尿药或罹患盐皮质激素增多性疾病时注意补钾，积极处理原 发病。

轻、中度者以治疗原发病为主，循环血容量不足时用生理盐水扩容，低钾血症者补钾，低氯血症者 给予生理盐水等。严重者亦应首选生理盐水。

其他药物有：①氯化铵：可提供CI, 且铵经肝转化后可提供H\*。 每次1~2g,一 日3次口服；必要

时静脉滴注，补充量按每提高细胞外液Cl-1mmol, 补给氯化铵0.2mmol,或每降低CO₂CP0.45mmol/ L,每千克体重补给2%氯化铵1ml计算，用5%葡萄糖溶液稀释成0.9%等渗溶液，分2～3次静脉滴 注，但不能用于肝功能障碍、心力衰竭和伴呼吸性酸中毒的病人。②稀盐酸：直接提供CI-和 H\*,一般 10%盐酸20ml相当于氯化铵3g,可稀释40倍， 一 日4～6次口服。③盐酸精氨酸：将20g精氨酸加入 500～1000ml配液中缓慢静滴(持续4小时以上)。1g精氨酸可补充CI 和H\*各4.8ml,适用于肝功能 不全所致的代碱。④乙酰唑胺：对体液容量增加或水负荷增加的病人，碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可使 肾排出HCO₃ 增加。主要适用于心力衰竭、肝硬化等容量负荷增加性疾病及噻嗪类利尿剂所致代碱 的治疗，亦适合呼吸性酸中毒合并代碱者。但代酸伴低钾血症、肾上腺皮质功能减退、肝性昏迷、肾功 能不全、肾结石病人不宜使用。

**三、** **呼吸性酸中毒**

简称“呼酸”。见第二篇第十五章呼吸衰竭章节。

**四、呼吸性碱中毒**

简称“呼碱”。

**【病因和发病机制】**

原发因素为过度换气。 CO₂ 的排出速度超过生成速度，导致CO₂ 减少，PaCO₂ 下降。

**1.** **中枢性换气过度**

(1)非低氧因素所致：①癔症等换气过度综合征；②脑部外伤或疾病：外伤、感染、肿瘤、脑血管意

外；③药物中毒：水杨酸盐、副醛等；④体温过高、环境高温；⑤内源性毒性代谢产物：如肝性脑病、酸中 毒等。

(2)低氧因素所致：①高空、高原、潜水、剧烈运动等缺氧；②阻塞性肺疾病：肺炎、肺间质疾病、支

气管阻塞、胸膜及胸廓疾病、肺气肿；③供血不足：心力衰竭、休克、严重贫血等。因缺氧刺激呼吸中枢 而导致换气过度。

**2.** **外周性换气过度** ①呼吸机管理不当；②胸廓或腹部手术后，因疼痛而不敢深呼气；③胸外 伤、肋骨骨折；④呼吸道阻塞突然解除；⑤妊娠或使用黄体酮等药物也可致换气过度。

**【代偿机制】**

CO₂ 减少，呼吸浅而慢，使CO₂ 潴留，H₂CO₃ 升高而代偿；当持续较久时，肾排H\*减少，HCO₃ “排出 增多，HCO₃-/H₂CO₃ 在低水平达到平衡(代偿性呼碱)。

**【临床表现】**

主要表现为换气过度和呼吸加快。碱中毒可刺激神经肌肉兴奋性增高，急性轻者可有口唇、四肢

发麻、刺痛，肌肉颤动；重者有眩晕、晕厥、视物模糊、抽搐；可伴胸闷、胸痛、口干、腹胀等；在碱性环境 中，氧合血红蛋白解离降低，组织缺氧，表现为脑电图和肝功能异常。

**【诊断与鉴别诊断】**

各种原因所致的呼碱的共同特点是换气过度。癔症所致的换气过度综合征常易引起注意，但高

温、高热、高空、手术后等所致者易被忽视。确诊依赖于实验室检查：①PaCO₂ 降低，除外代谢因素影

第二十六章水、电解质代谢和酸碱平衡失常 **781**

响的CO₂ 结合力降低，AB<SB;② 失代偿期pH 升高。

**【防治】**

主要是病因治疗，如心理疏导解除癔症病人的顾虑，合理给氧，加强呼吸机的管理，积极治疗 原发病等。用纸袋罩于口鼻外使病人吸回呼出的 CO₂ 有一定作用；采取短暂强迫闭气法，含5%

CO₂ 的氧气吸入法；乙酰唑胺500mg/d 口服有利于排出HCO₃ 。 对持续时间较长病人，可试用β肾

上腺素能受体阻断剂减慢呼吸。急危重病人在有严格监视、抢救条件的情况下，可用镇静药物阻 断自主呼吸，然后气管插管进行辅助呼吸，以减慢呼吸速率和减少潮气量，但需对血pH 和 PaCO₂ 进行密切监测。

**五、混合型酸碱平衡障碍**

在临床实践中，酸碱平衡失常几乎均为混合型，且随病情变化和治疗干预而不断改变。因此，必 须正确识别和判断病人酸碱平衡失常的实际状况(表7-26-3)。

**表7-26-3** **酸碱失衡类型**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **第一步** | **第二步** | **第三步** | **第四步** |
| 1.高HCO₃-  高 PaCO₂  (或一高一正常) | (1)PaCO₂×0.6>HCO₃- 或 pH<7.4  (2)PaCO₂×0.6=HCO₃ 或 pH=7.4  (3)PaCO₂×0.6<HCO₃- 或 pH>7.4 | 代碱合并呼酸 呼酸  呼酸  代碱  呼酸合并代碱 代碱 | ① 呼酸合并代碱(HCO₃⁻>⁴ ^)  ②代偿性呼酸(HCO₃⁻=N)  ③失代偿性呼酸(HCO₃~<^)  ④呼酸合并代酸(HCO₃-<⁴)  ①~④  ⑤ ~⑧  ⑤代碱合并呼酸(PaCO₂>⁴⁴)  ⑥代偿性代碱(PaCO₂=N)  ⑦失代偿性代碱(PaCO₂<⁴)  ⑧代碱合并呼碱(PaCO₂<⁴) |
| 2. 高 HCO₃  低 PaCO₂ | 呼碱合并代酸  代碱合并呼碱 | | |
| 3. 低 HCO₃-  低 PaCO₂  (或一低一正常) | (1)PaCO₂×0.6>HCO₃ 或pH<7.4  (2)PaCO₂×0.6=HCO₃ 或 pH=7.4  (3)PaCO₂×0.6<HCO₃ 或 pH>7.4 | 呼碱合并代酸 代酸  代酸  呼碱  代酸合并呼碱 呼碱 | ① 代酸合并呼酸(PaCO₂>⁴⁴)  ② 代偿性代酸(PaCO₂=N)  ③ 失代偿性代酸(PaCO₂>⁴⁴)  ④代酸合并呼碱(PaCO₂<^)  ① ~④  ⑤ ~⑧  ⑤呼碱合并代碱(HCO₃²>⁴ ^)  ⑥代偿性呼碱(HCO₃~=N)  ⑦ 失代偿性呼碱(HCO₃²>⁴⁴)  ⑧ 呼碱合并代酸(HCO₃~<⁴) |
| 4. 低 HCO₃  高 PaCO₂ | 呼酸合并代酸  代酸合并呼碱 | | |

注：:预计代偿值的高值； ⁴ :预计代偿值的低值；N:预计代偿值范围

**782** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

(一)单因素混合型酸碱平衡失常

致病因素为代谢性的或呼吸性的，有下列几种常见的组合方式：

1. 代偿性混合型酸碱平衡失常是指在代偿过程中出现的继发性酸碱平衡失常：①代酸伴代偿 性呼碱：原发HCO, 减低，代偿导致继发性H₂CO₃ 减低，血pH 下降(H\* 浓度升高);②代碱伴代偿性呼 酸：原发HCO₃ 增高，代偿导致继发性H₂CO₃ 增高，血pH 升高；③呼酸伴代偿性代碱：原发PaCO₂ 高， 代偿导致继发性HCO,~ 增高，血pH 下降；④呼碱伴代偿性代酸：原发PaCO₂ 减低，代偿导致继发性 HCO₃ 减低，血pH 升高。

2. 加重性混合型酸碱平衡失常①混合型代酸，如糖尿病酮症酸中毒伴乳酸性酸中毒；②混合 型代碱，如低钾性碱中毒合并低氯性碱中毒；③混合型呼酸，如慢性阻塞性肺气肿伴有脊柱弯曲畸形； ④ 混合型呼碱，如胸外伤伴癔症换气过度综合征。

3. 抵消性混合型酸碱平衡失常 ①代酸并代碱，如糖尿病酮症酸中毒伴低钾性碱中毒；②呼酸 并呼碱，如重症肺炎伴通气不足和高热所致的换气过度。

**(二)双因素混合型酸碱平衡失常**

指同时存在代谢性和呼吸性的致病因素。

1. 加重性混合型酸碱平衡失常 ①代酸并呼酸，如糖尿病酮症酸中毒伴严重肺部感染时，血pH 明显下降，HCO₃ ”减少、PaCO₂ 升高；②代碱并呼碱时，血pH 明显升高，HCO₃~ 增多，PaCO₂ 降低。

**2.** **抵消性混合型酸碱平衡失常** ①代酸并呼碱时，两种酸碱平衡紊乱互相抵消，血pH 可正常、 升高或降低，但HCO₃~ 减少，PaCO₂ 降低；②代碱并呼酸时，两种酸碱度互相抵消，血pH 可正常、升高 或降低，但HCO₃ 增多，PaCO₂ 升高。

**(三)三重酸碱平衡失常**

如果AG>16mmol/L, 结合病史、临床表现等资料提示为代谢性酸中毒，诊断的前三步判断为呼吸 性酸中毒+代谢性碱中毒或呼吸性碱中毒+代谢性碱中毒，则最终诊断是呼吸性酸中毒型三重酸碱失 衡(代谢性酸中毒+呼吸性酸中毒+代谢性碱中毒)或呼吸性碱中毒型三重酸碱失衡(代谢性酸中毒+ 呼吸性碱中毒+代谢性碱中毒)。

**第四节** **水、电解质代谢和酸碱平衡失常的** **诊断与防治注意事项**

水、电解质和酸碱平衡失常是临床工作中十分常见的一组病理生理状态，可存在于多种疾病的发 展过程中，这些代谢紊乱使原有病情更加复杂。在诊疗过程中，应特别注意下述几点。

1. 应详细分析病史、体征和实验室检查结果等，做到正确诊断，早期防治。

2. 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的性质与类型往往变化迅速，应严密观察病情变化，仔细分

辨、识别、区分某表现属原发性还是继发性；紊乱是单一性的还是复合性的，是显性的还是潜在性的。 分清缓急、主次、轻重，给予恰当而及时的处理，随时调整方案。

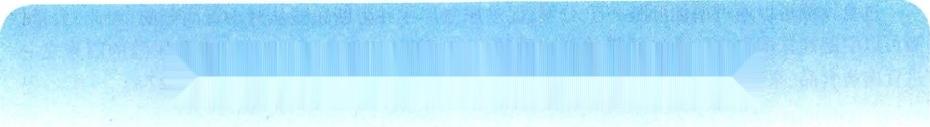
3. 严密监视心、肺、肾、循环功能和体重的变化，详细记录出入水量。定期检查 K\*、Na\*、Cl、 CO₂CP、BUN、 肌酐、pH 和动脉血气分析。

4. 检测指标的分析应充分结合临床，必要时立即复查或追踪观察。

(李 强)

生记





**第二十七章高尿酸血症**

尿酸(uric acid)为嘌呤代谢的终产物，主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食 物中的嘌呤经酶的作用分解而产生。体内37℃时尿酸的饱和浓度约为420μmol/L(7mg/dl), 超过此 浓度，尿酸盐形成结晶沉积在多种组织，包括肾脏、关节滑膜，引起组织损伤。目前将血尿酸 >420μmol/L(7mg/dl)定义为高尿酸血症。

高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)是一种常见的生化异常，由尿酸盐生成过量和(或)肾脏尿酸排 泄减少，或两者共同存在而引起。由于受地域、民族、饮食习惯的影响，高尿酸血症发病率差异较大。 近10年的流行病学研究显示，我国不同地区高尿酸血症患病率存在较大的差别，为5.46%~ 19.30%,其中男性为9.2%～26.2%,女性为0.7%～10.5%。临床上分为原发性和继发性两大类，前 者多由先天性嘌呤代谢异常所致，常与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化和冠心病等聚集发生有 关，后者则由其他疾病、药物、膳食产品或毒素引起的尿酸盐生成过量或肾脏清除减少所致。少数病 人可以发展为痛风，表现为急性关节炎、痛风肾和痛风石等临床症状与阳性体征。

【病因和发病机制】

根据尿酸形成的病理生理机制，将高尿酸血症分为尿酸生成增多和尿酸排泄减少两大类，有时二 者并存。

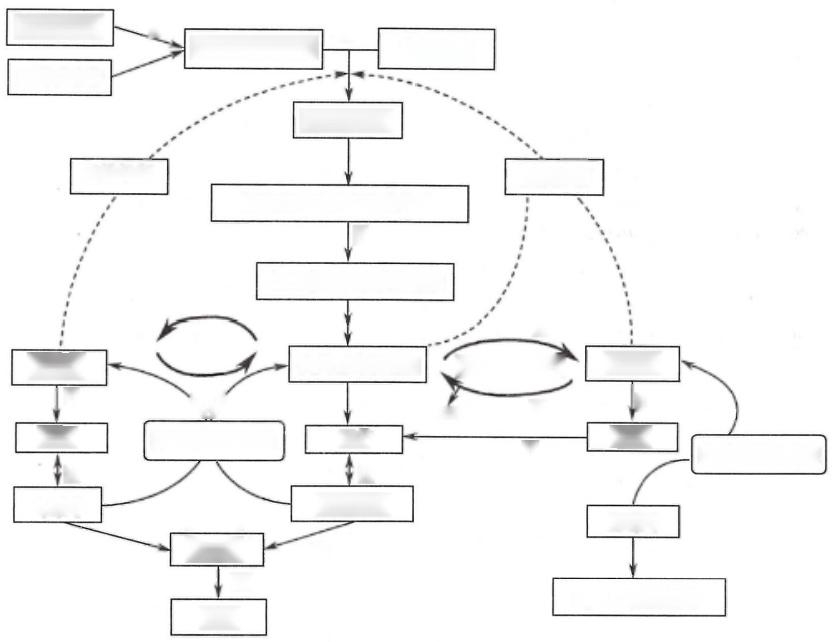
1. 尿酸生成增多 食物引起的尿酸生成与食物中的嘌呤含量成比例。富含嘌呤的食物主要包括动 物肝脏、肾脏、凤尾鱼等。机体内源性嘌呤的产生同样引起尿酸的升高。体内可以通过多个生化步骤从 头合成腺嘌呤单磷酸核苷(IMP)。 酰胺磷酸核糖转移酶(amidoPRT) 与磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPP) 以及谷氨酰胺是决定嘌呤生成和尿酸产生速率的主要途径。调节嘌呤生成的次要途径通过次黄嘌呤磷 酸核糖转移酶(HPRT), 与磷酸核糖焦磷酸合成酶共同催化腺嘌呤和鸟嘌呤分别形成腺嘌呤单磷酸核苷 (IMP) 和鸟嘌呤单磷酸核苷(GMP)。 血尿酸水平与人体重新合成嘌呤的速率密切相关，磷酸核糖焦磷 酸合成酶(PRPP) 起着重要作用。磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPP) 活性增强和次黄嘌呤磷酸核糖转移酶 (HPRT) 活性降低是两个伴性遗传的嘌呤代谢缺陷，引起嘌呤产生过多、高尿酸血症、高尿酸尿症。嘌呤 核苷的分解加速也可以引起高尿酸血症。当细胞转换减速、增殖性疾病、细胞死亡状态下嘌呤代谢增 强，包括：白血病、恶性肿瘤细胞毒性药物化疗后、溶血、横纹肌溶解。高尿酸血症还可以来自骨骼肌ATP 大量分解，见于剧烈运动后、严重的癫痫持续状态发作后，Ⅲ型、V 型和VⅡ型糖原贮积症。另外，心肌梗 死、急性呼吸衰竭均可引起ATP 分解加速产生大量嘌呤，引起高尿酸血症。

2. 尿酸排泄减少 尿酸约2/3通过肾脏排泄，其余1/3通过肠道、胆道等肾外途径排泄。约90%持 续高尿酸血症的病人存在肾脏处理尿酸的缺陷而表现为尿酸排泄减少。与非痛风病人相比，痛风病人 尿酸排泄降低40%,而且痛风病人尿酸排泄的血尿酸阈值高于非痛风病人。肾小球滤过率降低是慢性 肾功能不全时引起高尿酸血症的原因，但不是大多数高尿酸血症的原因。某些药物或物质可以引起尿 酸经肾小管重吸收增加。尿酸通过肾小管近端上皮细胞刷状缘的钠偶联单羧酸转运体1和2 [SMCT1、

SMCT2(SLC5A8,SLC5A12)] 重吸收。 一些羧化物通过这些转运体促进尿酸的再吸收增加，如机体存在 吡嗪-2-羧酸甲酯(吡嗪酰胺代谢产物)、烟酸、乳酸、β-羟丁酸、乙酰乙酸情况下，血尿酸水平升高。尿酸 转运体1(UT1) 和有机阴离子转运体4(OAT4) 负责远曲小管尿酸的重吸收，当机体阴离子增高时引起远 曲肾小管尿酸盐吸收增加。水杨酸(阿司匹林)即通过这一机制引起血尿酸增高。肾小管细胞葡萄糖转 运体9(GLUT9) 介导葡萄糖/果糖与尿酸的共转运，可以解释摄入富含果糖和葡萄糖饮料增加高尿酸 血症诱发痛风的机制。酒精既可以增加尿酸的产生，又降低尿酸的排泄。

**784** 第七篇 内分泌和代谢性疾病

过量饮酒可以通过增加肝脏ATP 分解，促进尿酸形成并阻断尿酸从肾小管的分泌，因此，大量饮 酒可以引起高尿酸血症。某些酒精饮料中嘌呤含量增高(例如啤酒)也是引起高尿酸的因素之一。 进食肉类食品、果糖均可增加痛风的风险。嘌呤合成和代谢与尿酸形成途径见图7-27-1。

5-磷酸核糖 1

三磷酸腺苷

反馈抑制

2

磷酸核糖焦磷酸 谷氨酰胺

磷酸核糖胺

反馈抑制

氨基咪唑琥珀酰胺核苷酸

3

氨基咪唑甲酰胺核苷酸

鸟苷酸

5

鸟苷

7

鸟嘌呤

8

磷酸核糖焦磷酸

黄嘌呤

次黄嘌呤核苷酸

5

肌苷

7

次黄嘌呤

10

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 3  嘌呤核苷循环  NH₃ 4  6 | 腺苷酸  ,5  腺苷 | 9  磷酸核糖焦磷酸 |

腺嘌呤

10

10

2,8-二羟腺嘌呤

尿酸

图7-27-1 嘌呤合成和代谢与尿酸形成途径

注：1.磷酸核糖焦磷酸(PRPP) 合成酶；2.磷酸核糖酰胺转移酶；3.腺苷琥珀酸裂解酶；4.腺苷酸脱氨酶； 5.5'-核苷酸酶；6.腺苷脱氨酶；7.嘌呤核苷酸化酶；8.次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT);9. 腺嘌呤磷酸 核糖转移酶(APRT);10. 黄嘌呤氧化酶

引自：《高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识》专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识. 中华内科杂志，2017,56(3):235-248

**【病理生理】**

当血尿酸超过饱和浓度，尿酸盐晶体析出可直接沉积于关节及周围软组织、肾小管和血管等部位， 趋化中性粒细胞、巨噬细胞与晶体相互作用后释放致炎症因子(I-1β、IL-6等)以及金属蛋白酶9、水解酶 等，引起关节、软骨、骨质、肾脏以及血管内膜等急慢性炎症损伤。有3种主要的结晶沉积相关疾病与高尿酸 血症有关：痛风、尿石病和尿酸性肾病。传统观点认为无症状性高尿酸血症痛风进展中的初始状态，出现于 急性痛风性关节炎、痛风发作间歇期和慢性痛风石性痛风之前，但流行病学研究已证实，即使是在长期高尿 酸血症的病人中，急性痛风性关节炎、尿酸性尿石病、痛风石形成和慢性尿酸性肾病都相对不常出现。

**【临床表现】**

大多数原发性高尿酸血症病人没有临床症状，常有代谢综合征的临床表现。

**1.** **无症状期** 仅有波动性或持续性高尿酸血症，从血尿酸增高至症状出现的时间可长达数年至数十 年，有些可终身不出现症状，但随着年龄增长痛风的患病率增加，并与高尿酸血症的水平和持续时间有关。

**2.** **痛风性关节炎** 中青年男性多见。常常首发于第一跖趾关节，或踝、膝等关节。起病急骤，24 小时内发展至高峰。初次发病常累及单个关节，持续数天至数周可完全自然缓解，反复发作则受累关 节逐渐增多，症状持续时间延长，关节炎发作间歇期缩短。见第八篇第十四章痛风。

**3.** **痛风石** 首发症状出现未经治疗的病人，多年后约70%可出现痛风石，常出现于第一跖趾关

0℃记

第二十七章 高尿酸血症 **785**

节、耳廓、前臂伸面、指关节、肘关节等部位。痛风石可小如芝麻，大如鸡蛋或更大，受挤压后可破溃或

形成瘘管，有白色豆腐渣样排出物。

**4.** **肾脏病变** 主要表现在两方面：

(1)痛风性肾病：起病隐匿，早期仅有间歇性蛋白尿，随着病情的发展而呈持续性，伴有肾浓缩功 能受损时夜尿增多，晚期可发生肾功能不全，表现为水肿、高血压、血尿素氮和肌酐升高。少数病人表 现为急性肾衰竭，出现少尿或无尿，最初24小时尿酸排出增加。

(2)尿酸性肾石病：10%～25%的痛风病人肾有尿酸结石，呈泥沙样，常无症状，结石较大者可发 生肾绞痛、血尿。当结石引起梗阻时导致肾积水、肾盂肾炎、肾积脓或肾周围炎，严重者可致急性肾衰 竭。感染可加速结石的增长和肾实质的损害。

**5.** **眼部病变** 肥胖痛风病人常反复发生睑缘炎，在眼睑皮下组织中发生痛风石。有的逐渐长大、破溃 形成溃疡而使白色尿酸盐向外排出。部分病人可出现反复发作性结膜炎、角膜炎与巩膜炎。在急性关节炎 发作时，常伴发虹膜睫状体炎。眼底视盘往往轻度充血，视网膜可发生渗出、水肿或渗出性视网膜脱离。

**【实验室和其他检查】**

**1.** **血尿酸测定** 血尿酸采用尿酸氧化酶法测定。血尿酸浓度超过约420μmol/L(7mg/dl) 定义 为高尿酸血症。

**2.** **尿尿酸测定** 为了区别尿酸生成增多还是尿酸排泄减少，可以测定尿酸排泄。每日尿液收集应 在病人正接受标准膳食(不包括酒精和已知将会影响尿酸代谢的药物)期间进行。正常限制嘌呤饮食5天 后，每日尿酸排出量超过3.57mmol(600mg),可认为尿酸生成增多。也可测定尿酸的排泄分数(fractional ex- cretion of uric acid,FEua),FEua>12%为尿酸生成过多，<7%为排泄减少，7%～12%为混合型。

尿酸清除分数=尿酸排泄分数=(尿尿酸浓度×血肌酐浓度/尿肌酐浓度×血尿酸浓度)×100%

**3.** **滑囊液或痛风石内容物检查** 偏振光显微镜下可见针形尿酸盐结晶。 **4.X** **线检查** 见第八篇第十四章痛风。

**5.** **电子计算机** **X** **线体层显像** **(CT)** **与磁共振显像** **(MRI)** **检查** 见第八篇第十四章痛风。

**【诊断与鉴别诊断**

**(一)高尿酸血症的诊断**

日常饮食下，非同日两次空腹血尿酸水平>420μmol/L 即可诊断为高尿酸血症。如出现特征性关 节炎表现、尿路结石或肾绞痛发作，伴有高尿酸血症应考虑痛风。关节液穿刺或痛风石活检证实为尿 酸盐结晶可作出诊断。 X 线检查、CT 或 MRI 扫描对明确诊断具有一定的价值。急性关节炎期诊断有 困难者，秋水仙碱试验性治疗有诊断意义。

**(二)鉴别诊断**

1. 继发性高尿酸血症如仅发现有高尿酸血症，必须首先排除继发性高尿酸血症，应详细询问 病史以排除各种药物导致的血尿酸增高。继发性高尿酸血症或痛风具有以下特点：①儿童、青少年、 女性和老年人更多见；②高尿酸血症程度较重；③40%的病人24小时尿尿酸排出增多；④肾脏受累多 见，痛风肾、尿酸结石发生率较高，甚至发生急性肾衰竭；⑤痛风性关节炎症状往往较轻或不典型； ⑥ 有明确的相关用药史。

2. 关节炎①类风湿关节炎：青、中年女性多见，四肢近端小关节常呈对称性梭形肿胀畸形，晨 僵明显。血尿酸不高，类风湿因子阳性，X 线片出现凿孔样缺损少见。②化脓性关节炎与创伤性关节 炎：前者关节囊液可培养出细菌；后者有外伤史。两者血尿酸水平不高，关节囊液无尿酸盐结晶。 ③ 假性痛风：系关节软骨钙化所致，多见于老年人，膝关节最常受累。血尿酸正常，关节滑囊液检查可 发现有焦磷酸钙结晶或磷灰石，X 线可见软骨呈线状钙化或关节旁钙化。

3. 肾石病高尿酸血症或不典型痛风可以肾结石为最先表现，继发性高尿酸血症者尿路结石的

发生率更高。纯尿酸结石能被X 线透过而不显影，所以对尿路平片阴性而B 超阳性的肾结石病人应 常规检查血尿酸并分析结石的性质。

786

笔记

第七篇 内分泌和代谢性疾病

【预防和治疗】

原发性高尿酸血症与痛风的防治目的：①控制高尿酸血症，预防尿酸盐沉积；②迅速终止急性关 节炎的发作；③防止尿酸结石形成和肾功能损害。

( 一) 一般治疗

控制饮食总热量；限制饮酒和高嘌呤食物(如心、肝、肾等)的大量摄入；每天饮水2000ml 以上以 增加尿酸的排泄；慎用抑制尿酸排泄的药物如噻嗪类利尿药等；避免诱发因素和积极治疗相关疾病 等。特别在放疗或化疗时要严密监测血尿酸水平。

(二)高尿酸血症的治疗

目的是使血尿酸维持正常水平。

1. 排尿酸药 抑制近端肾小管对尿酸盐的重吸收，从而增加尿酸的排泄，降低尿酸水平，适合肾 功能良好者；当内生肌酐清除率<30ml/min 时无效；已有尿酸盐结石形成，或每日尿排出尿酸盐> 3.57mmol(600mg) 时不宜使用；用药期间应多饮水，并服碳酸氢钠3～6g/d;剂量应从小剂量开始逐步 递增。常用药物：苯溴马隆( benzbromarone):成人起始剂量25～50mg/d,2~5 周后根据血尿酸水平调

整剂量至75mg/d 或100mg/d,eCFR 20～60ml/(min ·1.73m²)的病人推荐50mg/d,eGFR<20ml/

(min ·1.73m²) 或尿酸性肾石症病人禁用。服用时须碱化尿液，将尿液pH 调整至6.2～6.9,心、肾 功能正常者维持尿量2000ml 以上。不良反应可有胃肠不适、腹泻、皮疹。

2. 抑制尿酸生成药物 别嘌醇通过抑制黄嘌呤氧化酶，使尿酸的生成减少，适用于尿酸生成过 多或不适合使用排尿酸药物者。成人初始剂量50～100mg/d,未达标病人每次可递增50～100mg,最 大剂量600mg/d。 待血尿酸降至360μmol/L 以下，可减量至最小剂量。肾功能不全病人适当减量，肾 功能不全G5 期病人禁用。别嘌醇可引起皮肤过敏反应及肝、肾功能损伤，严重者可发生致死性剥脱 性皮炎。 HLA-B\*5801 基因阳性、应用噻嗪类利尿剂和肾功能不全是别嘌醇发生不良反应的危险因 素，在服用别嘌醇治疗前进行该基因筛查，阳性者禁用。

非布司他为新型选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂，初始剂量20～40mg/d,2～5 周后血尿酸不达标者， 逐渐加量，最大剂量80mg/d。 因其主要通过肝脏清除，在肾功能不全和肾移植病人中具有较高的安 全性，轻至中度肾功能不全(G1～G3 期)病人无需调整剂量，重度肾功能不全(G4～G5 期)病人慎用。 不良反应包括肝功能损害、恶心、皮疹等。

3. 碱性药物 碳酸氢钠可碱化尿液，使尿酸不易在尿中积聚形成结晶，成人口服3～6g/d,长期 大量服用可致代谢性碱中毒，并且因钠负荷过高引起水肿。

4. 新型降尿酸药物 尿酸氧化酶将尿酸分解为可溶性产物排出，包括拉布立酶(rasburicase)和 普瑞凯希(pegloticase)。 选择性尿酸重吸收抑制剂 RDEA594(lesinurad)通过抑制新型尿酸转运蛋白1 (URAT1) 和有机酸转运子4(OAT4) 发挥疗效。

(三)急性痛风性关节炎期的治疗 见第八篇第十四章痛风。

(四)痛风发作间歇期和慢性期的处理 见第八篇第十四章痛风。

**(五)其他**

继发性高尿酸血症的治疗原则是：①积极治疗原发病；②尽量避免或减少使用可能引发和(或) 加重高尿酸血症的药物和方法；③尽快控制急性痛风性关节炎的发作。

高尿酸血症和痛风常与代谢综合征伴发，应积极行降压、降脂、减重及改善胰岛素抵抗等综合治疗。

**【预后】**

高尿酸血症与痛风是一种终身性疾病，无肾功能损害及关节畸形者，经有效治疗可维持正常的生 活和工作。急性关节炎和关节畸形会严重影响病人生活质量，若有肾功能损害则预后不良。

(高 鑫)





**第二十八章骨质疏松症**

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种以骨量(bone mass)降低和骨组织微结构破坏为特征，导致 骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。按病因可分为原发性和继发性两类。继发性OP 的原发病因 明确，常由内分泌代谢疾病(如性腺功能减退症、甲亢、甲旁亢、库欣综合征、1型糖尿病等)或全身性 疾病引起。 I 型原发性OP 即绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis,PMOP),发生于绝经后 女性。Ⅱ型原发性OP 即老年性OP,见于老年人。本章主要介绍原发性OP 中的PMOP。

**【病因和危险因素】**

正常性成熟后骨的代谢主要以骨重建( bone remodeling)形式进行。更年期后，男性的骨密度 (BMD) 下降速率一般慢于女性，因为后者除增龄外，还有雌激素缺乏因素的参与。凡使骨吸收增加 和(或)骨形成减少的因素都会导致骨丢失和骨质量下降，脆性增加，直至发生骨折。

**(一)骨吸收因素**

1. 性激素缺乏 雌激素缺乏使破骨细胞功能增强，骨丢失加速，这是PMOP 的主要病因；而雄激 素缺乏在老年性OP 的发病中起了重要作用。

2. 活性维生素D 缺乏和甲状旁腺素 (PTH) 增高 由于高龄和肾功能减退等原因致肠钙吸收 和1,25(OH)₂D₃ 生成减少，PTH 呈代偿性分泌增多，导致骨转换率加速和骨丢失。

3. 细胞因子表达紊乱 骨组织的白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF) 增高，而护骨 素(osteoprotegerin)减少，导致破骨细胞活性增强和骨吸收增加。

**(二)骨形成因素**

1. 峰值骨量降低青春发育期是人体骨量增加最快的时期，约在30岁达到峰值骨量(PBM)。

PBM 主要由遗传因素决定，并与种族、骨折家族史、瘦高身材等临床表象，以及发育、营养和生活方式 等相关联。性成熟障碍致PBM 降低，成年后发生OP 的可能性增加，发病年龄提前。 PBM 后，OP 的发 生主要取决于骨丢失的量和速度。

2. 骨重建功能衰退 可能是老年性OP 的重要发病原因。成骨细胞的功能与活性缺陷导致骨形 成不足和骨丢失。

**(三)骨质量下降**

骨质量主要与遗传因素有关，包括骨的几何形态、矿化程度、微损伤累积、骨矿物质与骨基质的理 化和生物学特性等。骨质量下降导致骨脆性和骨折风险增高。

**(四)不良的生活方式和生活环境**

OP 和 OP 性骨折的危险因素很多，如高龄、吸烟、制动、体力活动过少、酗酒、跌倒、长期卧床、长期 服用糖皮质激素、光照减少、钙和维生素D 摄入不足等。蛋白质摄入不足、营养不良和肌肉功能减退 是老年性OP 的重要原因。危险因素越多，发生OP 和 OP 性骨折的概率越大。

**【临床表现】**

1. 骨痛和肌无力 轻者无症状，仅在X 线摄片或BMD 测量时被发现。较重病人常诉腰背疼痛、 乏力或全身骨痛。骨痛通常为弥漫性，无固定部位，检查不能发现压痛区(点)。乏力常于劳累或活 动后加重，负重能力下降或不能负重。四肢骨折或髋部骨折时肢体活动明显受限，局部疼痛加重，有 畸形或骨折阳性体征。

2. 骨折常因轻微活动、创伤、弯腰、负重、挤压或摔倒后发生骨折。多发部位为脊柱、髋部和前

第七篇 内分泌和代谢性疾病

788

臂，其他部位亦可发生，如肋骨、盆骨、肱骨，甚至锁骨和胸骨等。脊柱压缩性骨折多见于PMOP 病人， 可单发或多发，有或无诱因，其突出表现为身材缩短；有时出现突发性腰痛，卧床而取被动体位。髋部 骨折多在股骨颈部(股骨颈骨折),以老年性OP 病人多见，通常于摔倒或挤压后发生。第一次骨折 后，病人发生再次或反复骨折的概率明显增加。

3. 并发症 驼背和胸廓畸形者常伴胸闷、气短、呼吸困难，甚至发绀等表现。肺活量、肺最大换 气量和心排血量下降，极易并发上呼吸道和肺部感染。髋部骨折者常因感染、心血管病或慢性衰竭而 死亡；幸存者生活自理能力下降或丧失，长期卧床加重骨丢失，使骨折极难愈合。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(** **一)诊断**

1. 诊断线索 ①绝经后或双侧卵巢切除后女性；②不明原因的慢性腰背疼痛；③身材变矮或脊 椎畸形；④脆性骨折史或脆性骨折家族史；⑤存在多种OP 危险因素，如高龄、吸烟、制动、低体重、长期 卧床、服用糖皮质激素等。

**2.** **诊断标准** 详细的病史和体检是临床诊断的基本依据，但确诊有赖于X 线检查或BMD 测定， 并确定是低骨量[低于同性别PBM 的1个标准差(SD) 以上但小于2 . 5个SD]、OP ( 低 于PBM 的2 . 5 个SD 以上)或严重OP(OP 伴一处或多处骨折)。 OP 性骨折的诊断主要根据年龄、外伤骨折史、临床 表现以及影像学检查确立。正、侧位X 线片(必要时可加特殊位置片)确定骨折的部位、类型、移位方 向和程度；CT 和 MRI 对椎体骨折和微细骨折有较大诊断价值；CT 三维成像能清晰显示关节内或关节 周围骨折；MRI 对鉴别新鲜和陈旧性椎体骨折有较大意义。

**3.** **病因诊断** 查找其病因(表7-28-1),并对骨折概率作出预测。

**表** **7** **-** **2** **8** **-** **1** **骨** **质** **疏** **松** **症** **的** **分** **类**

1.原发性OP

(1)I 型(绝经后骨质疏松症)

(2)Ⅱ型(老年性骨质疏松症)

特发性青少年低骨量和骨质疏松症

2.继发性 OP

(1)内分泌性

甲旁亢

库欣综合征

性腺功能减退症

甲亢

催乳素瘤和高催乳素血症

1型糖尿病

生长激素缺乏症

(2)血液病

浆细胞病(多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症)

系统性肥大细胞增多症

白血病和淋巴瘤

镰状细胞贫血和轻型珠蛋白生成障碍性贫血 戈谢(Gaucher)病

骨髓增生异常综合征

(3)结缔组织病

(4)成骨不全

(5)骨肿瘤(原发性和转移性)

(8)药物

糖皮质激素

肝素

抗惊厥药

甲氨蝶呤、环孢素

LHRH 激动剂和GnRH 拮抗剂

含铝抗酸药

(9)制动

(10)肾脏疾病 慢性肾衰竭

肾小管酸中毒

(11)营养性疾病和胃肠疾病

吸收不良综合征

静脉营养支持(肠外营养)

胃切除术后

肝胆疾病

慢性低磷血症

(12)其他

(6)Marfan 综合征 家族性自主神经功能障碍

(7)坏血病(维生素C 缺乏症) 反射性交感性营养不良症(reflex sympathetic dystrophy)

4. 骨代谢转换率评价一般根据骨代谢生化指标测定结果来判断骨转换状况。骨代谢生化指 标分为骨形成指标和骨吸收指标两类，前者主要有血清骨源性碱性磷酸酶、骨钙素和I 型胶原羧基前

第二十八章 骨质疏松症 **789**

肽等；后者包括尿钙/尿肌酐比值、吡啶啉、脱氧吡啶啉和血抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP) 等。

(二)鉴别诊断

1. 老年性OP 与 PMOP 的鉴别 在排除继发性OP 后，老年女性病人要考虑PMOP、 老年性OP 或两者合并存在等可能，可根据既往病史、BMD 和骨代谢生化指标测定结果予以鉴别。

2. 内分泌性OP 根据需要选择必要的生化或特殊检查逐一排除。甲旁亢者的骨骼改变主要为 纤维囊性骨炎，早期可仅表现为低骨量或OP。 测定血PTH、血钙和血磷一般可予鉴别，如仍有困难可 行特殊影像学检查或动态试验。其他内分泌疾病均因本身的原发病表现较明显，鉴别不难。

3. 血液系统疾病血液系统肿瘤的骨损害有时可酷似原发性OP 或甲旁亢，此时有赖于血PTH、 PTH 相关蛋白(PTHrP) 和肿瘤特异性标志物测定等进行鉴别。

4. 原发性或转移性骨肿瘤转移性骨肿瘤(如肺癌、前列腺癌、胃肠癌等)或原发性骨肿瘤(如多 发性骨髓瘤、骨肉瘤和软骨肉瘤等)的早期表现可酷似OP。 当临床高度怀疑为骨肿瘤时，可借助骨扫 描或MRI 明确诊断。

5. 结缔组织疾病 成骨不全的骨损害特征是骨脆性增加，多数是由于I 型胶原基因突变所致。 临床表现依缺陷的类型和程度而异，轻者可仅表现为OP 而无明显骨折，必要时可借助特殊影像学检 查或 I 型胶原基因突变分析予以鉴别。

6. 其他继发性OP 见表7-28-2。有时原发性与继发性OP 也可同时或先后存在，应予注意。

**表7-28-2原发性与数种继发性骨质疏松症的鉴别**

病因

主要骨损害

血PTH

血钙

血磷

血骨钙素

血1,25-

(OH)₂D₃

尿吡啶啉/Cr

尿钙/Cr

尿磷/Cr

尿羟脯氨酸/Cr

肠钙吸收

**原发性OP**

未明

BMD↓

→ (↑)

→

↑(→)

→ (↓)

↑(→)

1(→)

|  |  |
| --- | --- |
| **原发性**  **甲旁亢**  PTH瘤或主细 胞增生  纤维囊性骨炎， BMD↓  ↑ 1 | **原发性** **甲旁减**  PTH缺乏  BMD↓ |

11

1(→)

个↑

**肾性骨病**

肾衰竭，肾小管 酸中毒

BMD↓

11

↓(→)

↑(→)

→ (↑)

**类固醇性骨** **质疏松症**

骨吸收个，肠钙 吸收↓

BMD↓,无菌性 骨坏死

→ (↑)

**佝偻病或**

**骨软化**

维生素D缺乏

骨质软化，骨畸

形，BMD↓

11

↓(→)

↓(→)

14

→ (↑)

→ (↑)

注：1表示升高； →表示无变化；↓表示下降；Cr表示肌酐

**【治疗】**

按我国的OP 诊疗指南确定治疗病例。强调综合治疗、早期治疗和个体化治疗；治疗方案和疗程 应根据疗效、费用和不良反应等因素确定。合适的治疗可减轻症状，改善预后，降低骨折发生率。

**(一)一般治疗**

**1.** **改善营养状况** 补充足够的蛋白质有助于OP 和OP 性骨折的治疗，但伴有肾衰竭者要选用优 质蛋白质饮食，并适当限制其摄入量。多进富含异黄酮(isoflavone)类食物对保存骨量也有一定作用。  **2.** **补充钙剂和维生素D** 无论何种 OP 均应补充适量钙剂，使每日元素钙的总摄入量达800~ 1200mg。 除增加饮食钙含量外，尚可补充碳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙等制剂。同时补充维生素D 400～600U/d。 非活性维生素D 主要用于OP 的预防，而活性维生素D 可促进肠钙吸收，增加肾小管

790



第七篇 内分泌和代谢性疾病

对钙的重吸收，抑制PTH 分泌，故可用于各种OP 的治疗。骨化三醇[1,25-(OH)₂D₃, 钙三醇]或阿法 骨化醇的常用量0.25 μg/d,应用期间要定期监测血钙、磷变化，防止发生高钙血症和高磷血症。

3. 加强运动多从事户外活动，加强负重锻炼，增强应变能力，减少骨折意外的发生。运动的类 型、方式和量应根据病人的具体情况而定。需氧运动和负重锻炼的重点应放在提高耐受力和平衡能 力上，降低摔倒和骨折风险。避免肢体制动，增强抵抗力，加强个人护理。

4. 纠正不良生活习惯和行为偏差提倡低钠、高钾、高钙和高非饱和脂肪酸饮食，戒烟忌酒。

5. 避免使用致OP 药物 如抗癫痫药、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、丙戊酸、拉莫三嗪、氯硝西泮、 加巴喷丁和乙琥胺等。

6. 对症治疗有疼痛者可给予适量非甾体抗炎药，如阿司匹林，每次0.3~0.6g,每日不超过3 次；或吲哚美辛(消炎痛),每次25mg,每日3次；或桂美辛(吲哚拉新)每次150mg,每日3次；或塞来 昔布(celecoxib),每次100～200mg,每日1次。发生骨折或遇顽固性疼痛时，可应用降钙素制剂。骨 畸形者应局部固定或采用其他矫形措施防止畸形加剧。骨折者应给予牵引、固定、复位或手术治疗， 同时应辅以物理康复治疗，尽早恢复运动功能。必要时由医护人员给予被动运动，避免因制动或失用 而加重病情。

(二)特殊治疗

1. 性激素补充治疗

(1)雌激素补充治疗

1)治疗原则：雌激素补充治疗主要用于PMOP 的预防，有时也可作为治疗方案之一。雌激素补 充治疗的原则是：①确认病人有雌激素缺乏的证据；②优先选用天然雌激素制剂(尤其是长期用药 时);③青春期及育龄期妇女的雌激素用量应使血雌二醇的目标浓度达到中、晚卵泡期水平(150~ 300pg/ml或410～820pmol/L), 绝经后5年内的生理性补充治疗目标浓度为早卵泡期水平(40~ 60pg/ml);④65 岁以上的绝经后妇女使用时应选择更低的剂量。

2)禁忌证：①子宫内膜癌和乳腺癌；②子宫肌瘤或子宫内膜异位；③不明原因阴道出血；④活动 性肝炎或其他肝病伴肝功能明显异常；⑤系统性红斑狼疮；⑥活动性血栓栓塞性病变。⑦其他情况， 如黑色素瘤、阴道流血、血栓栓塞史、冠心病、耳硬化症、血卟啉症和镰状细胞贫血等。伴有严重高血 压、糖尿病、胆囊疾病、偏头痛、癫痫、哮喘、催乳素瘤、母系乳腺癌家族史和乳腺增生者慎用雌激素 制剂。

3)常用制剂和用量：①微粒化17β-雌二醇，或戊酸雌二醇1~2mg/d;② 炔雌醇10～20μg/d;③ 替 勃龙(tibolone)1.25~2.5mg/d;④ 尼尔雌醇1~2mg/w;⑤ 雌二醇皮贴剂0.05～0.10mg/d。 雌、孕激素 合剂(dienogest)或雌、孕、雄激素合剂的用量小；皮肤贴剂可避免药物首经肝及胃肠道；鼻喷雌激素制 剂(aerodiol)具有药物用量低、疗效确切等优点。

4)注意事项：①雌激素补充治疗的疗程一般不超过5年，治疗期间要定期进行妇科和乳腺检查； 如子宫内膜厚度>5mm, 必须加用适当剂量和疗程的孕激素；反复阴道出血者宜减少用量或停药。 ②一般口服给药，伴有胃肠、肝胆、胰腺疾病者，以及轻度高血压、糖尿病、血甘油三酯升高者应选用经 皮给药；以泌尿生殖道萎缩症状为主者宜选用经阴道给药。③青春期和育龄期妇女的雌、孕激素的配 伍可选用周期序贯方案，绝经后妇女可选用周期或连续序贯方案、周期或连续联合方案。

(2)雄激素补充治疗：用于男性OP 的治疗。天然的雄激素主要有睾酮、雄烯二酮及二氢睾酮，但 一般宜选用雄酮类似物苯丙酸诺龙(19-去甲-17-苯丙酸睾酮，nandrolonephenylpropion)或司坦唑醇(吡 唑甲睾酮，stanozolol)。 雄激素对肝有损害，并常导致水钠潴留和前列腺增生，因此长期治疗宜选用经 皮制剂。

**2.** **选择性雌激素受体调节剂** **(selective** **estrogen** **receptor** **modulators,SERM)和选择性**

**雄激素受体调节剂** **(SARM)** SERM主要适应于PMOP 的治疗，可增加BMD,降低骨折发生率，但

偶可导致血栓栓塞性病变。 SARM 具有较强的促合成代谢作用，有望成为治疗老年男性OP 的较理想

第二十八章 骨质疏松症

**791**

药物。

3. 二膦酸盐 二膦酸盐抑制破骨细胞生成和骨吸收，主要用于骨吸收明显增强的代谢性骨病 (如变形性骨炎、多发性骨髓瘤、甲旁亢等),亦可用于高转换型原发性和继发性OP、高钙血症危象和 骨肿瘤的治疗，对类固醇性OP 也有良效；但老年性OP 不宜长期使用该类药物，必要时应与PTH 等促 进骨形成类药物合用。

常用的二膦酸盐类药物有3种：①依替膦酸二钠(etidronate,1-羟基乙膦酸钠):400mg/d,于清晨 空腹时口服，服药1小时后方可进餐或饮用含钙饮料， 一般连服2～3周。通常需隔月1个疗程。 ②帕米膦酸钠(pamidronate,3- 氨基-1羟基乙膦酸钠):用注射用水稀释成3mg/ml 浓度后加入生理盐 水中，缓慢静脉滴注(不短于6小时),每次15～60mg,每个月注射1次，可连用3次，此后每3个月注 射1次或改为口服制剂。本药的用量要根据血钙和病情而定，两次给药的间隔时间不得少于1周。 ③阿仑膦酸钠(alendronate,4- 氨基-1-羟丁基乙膦酸钠)的常用量为10mg/d, 服药期间无需间歇；或每 周口服1次，每次70mg。 其他新型二膦酸盐制剂：唑来膦酸二钠(zoledronate disodium)、氯屈膦酸二钠 (clodronate disodium)、英卡膦酸二钠(incadronate disodium)等，可酌情选用。

用药期间需补充钙剂，偶可发生浅表性消化性溃疡；静脉注射可导致二膦酸盐钙螯合物沉积，有 血栓栓塞性疾病、肾功能不全者禁用。治疗期间追踪疗效，并监测血钙、磷和骨吸收生化标志物。

4. 降钙素 降钙素为骨吸收的抑制剂，主要适用于：①高转换型OP;②OP 伴或不伴骨折；③变 形性骨炎；④急性高钙血症或高钙血症危象。主要制剂：①鲑鱼降钙素(miacalcic):为人工合成鲑鱼 降钙素，50～100U/d,皮下或肌内注射；有效后减为每周2~3次，每次50～100U。② 鳗鱼降钙素(el- catonin):为半人工合成的鳗鱼降钙素，每周肌注2次，每次20U,或根据病情酌情增减。③降钙素鼻 喷剂，100U/d,其疗效与注射剂相同。

孕妇和过敏反应者禁用。应用降钙素制剂前需补充数日钙剂和维生素D。

5.PTH 小剂量PTH 可促进骨形成，增加骨量。对老年性OP、PMOP、 雌激素缺乏的年轻妇女和

糖皮质激素所致的OP 均有治疗作用。 PTH 可单用(400～800U/d),疗程6～24个月，或与雌激素、降 钙素、二膦酸盐或活性维生素D 联合应用。

6. 其他药物 包括小剂量氟化钠、GH 和 IGF-1等。

**(** **三** **)** **OP** **性骨折的治疗**

治疗原则包括复位、固定、功能锻炼和抗OP 治疗。

**【预防】**

加强卫生宣教，早期发现OP 易感人群，以提高PBM 值，降低OP 风险。提倡运动和充足的钙摄 人。成年后的预防主要包括降低骨丢失速率与预防骨折的发生。妇女围绝经期和绝经后5年内是治 疗 PMOP 的关键时段。

(宁 光)





**第二十九章性发育异常疾病**



性发育异常疾病(disorder of sex development,DSD)主要有染色体性别分化异常疾病、性腺性别分 化异常疾病及表型性别分化异常疾病(女性假两性畸形和男性假两性畸形)。真两性畸形是指体内 存在睾丸和卵巢两种性腺组织的个体；性反转是46,XY 个体具有女性表型或46,XX 个体具有男性表 型；女性假两性畸形是指性腺为卵巢而外生殖器有不同程度男性化特征的个体；男性假两性畸形是病 人的性腺为睾丸，而生殖导管衍化器官和外生殖器为女性型或不完全男性型。

**第一节** **染色体性别异常疾病**

**一、Klinefelter综合征**

Klinefelter综合征简称克氏综合征，又称精曲小管发育不全症。该疾病是原发性睾丸功能减退症 中最常见的疾病，也是引起男性不育最常见的遗传性疾病。由于克氏征临床表现轻重不一以及临床 医师对疾病的认识不足，目前仍有较高比例的病例未能确诊。早期诊断及早期开始替代治疗能够在 很大程度上改善克氏征病人的生活质量，并能预防雄激素缺乏可能产生的严重不良后果。克氏综合 征在男性新生儿中的发病率为1/1000～1/800,不存在种族或地域的差异。

**【病因和发病机制】**

克氏征的病因是性染色体异常，即病人具有两条或两条以上X 染色体，包括标准核型、变异型等。 染色体数目异常主要是由于生殖细胞发育时，减数分裂性染色体不分离或合子有丝分裂性染色体不 分离导致，减数分裂不分离为47,XXY 形成的主要原因。导致染色体异常的主要致病原因与父母生 育时高龄、遗传因素等有关。

**【临床表现】**

临床特点为小而质韧的睾丸和雄激素缺乏的表现。

1. 睾丸小 青春期前，病人可能表现为睾丸容积较正常略小；青春期中后期，表现为小而质韧的 睾丸，B 超监测双侧睾丸的平均容积为4ml,约1/3的病人存在睾丸下降不良。

2. 第二性征男性化不全 青春期启动的时间正常或延迟，大部分病人可在青春期出现无痛性双 侧乳房发育、阴茎小，胡须、腋毛及阴毛稀疏。成年后约70%病人出现性欲和性能力的进行性下降。 血清睾酮(T) 水平低，雌二醇(E₂) 水平正常或升高，T/E₂ 比重降低。血清促性腺激素(尤其FSH) 水 平升高。

3. 其他表现 出生时体重低，头围小，可有身体畸形，如指(趾)弯曲。青春期，开始特征性的骨 骼发育， 一般能达到人群平均身高或更高，四肢与躯干比例失调，下部量大于上部量，指距的1/2大于 上部量。病人存在认知方面的异常，但并非智力水平的整体下降，而是特殊领域的缺陷，尤其是语言 和执行能力。

4. 伴发异常 雄激素缺乏可导致骨质疏松、肌力下降。近1/3病人常伴有静脉曲张、静脉 回流障碍导致的溃疡、血栓栓塞疾病的表现。病人还可有肥胖、糖耐量减退、糖尿病的表现，且 糖尿病导致的死亡风险明显增高。克氏征的病人易发生生殖腺外的恶性生殖细胞肿瘤(如纵隔 恶性非精原细胞瘤和中枢神经系统生殖细胞瘤),另外白血病、淋巴瘤等血液系统恶性疾病的发 病率也增高。

第二十九章性发育异常疾病 **793**

【实验室检查及其他检查】

**1.** **激素测定** 青春期前的黄体生成素(LH)、 卵泡生成素(FSH) 、睾 酮(T) 的基础水平与同龄儿 童相比无差异。青春期后，病人游离T 水平下降，LH 和 FSH 水平升高，GnRH 兴奋试验可见促性腺激 素反应增强。

**2.** **染色体核型分析** 血淋巴细胞的染色体核型分析可明确诊断。

3. 睾丸B 超睾丸容积可通过触诊并与睾丸测量计比较获得，准确的容积可通过睾丸B 超 确定。

**4.** **睾丸活检** 显示典型的生精小管玻璃样变性、精原细胞丧失、睾丸间质Leydig 细胞假瘤样 增生。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **诊** **断** 典型病例根据病人睾丸小而硬、男性乳房发育、呈类无睾体型、智力发育障碍、第二性 征发育不全等临床表现以及上述实验室检查，可对本病作出诊断。

本病应与其他男性性腺功能减退者相鉴别。下丘脑-垂体病变引起的男性性腺功能减退，促性腺 激素降低，在青春期前发病者睾丸小，质地如橡皮，在青春发育后发病者睾丸萎缩；成人获得性精曲小 管损害者睾丸都是软的。血清FSH 及 LH 升高提示病变在睾丸。进行染色体核型分析有特异性诊断 意义，有助于对典型与不典型Klinefelter综合征作出鉴别诊断。

2. 鉴别诊断 本病应与低促性腺激素性腺功能减退症鉴别，后者也具有睾丸小、血清T 明显减 低的特点，但低LH、FSH 及染色体核型分析可相鉴别。

**【治疗】**

当病人血清睾酮水平低于正常时，即可开始雄激素替代治疗，治疗目标为血睾酮达到正常中等水 平，并持续终身治疗，以避免出现雄激素缺乏的症状和后遗症。国内制剂包括肌内注射和口服制剂。 可用庚酸睾酮、十一酸睾酮肌内注射，或十一酸睾酮口服制剂，口服后经淋巴系统吸收，适用于长期服 用。起始剂量120～160mg/d,连续使用2～3周后，改为维持剂量40～120mg/d,可分为早、晚2次。

雄激素替代治疗对病人生育能力无改变，但辅助生殖技术可帮助病人生育。

**二、** **Turner** **综合征**

Turner综合征(特纳综合征)又称先天性卵巢发育不全症，是由于X 染色体部分或完全缺失以及 结构异常所致的一种疾病。在存活的女婴中，其发生率为1/5000～1/2500。典型Turner综合征的染 色体核型为45,X0, 临床表现为身材矮小，原发性闭经，第二性征发育不全以及多发身体畸形。

**【病因和发病机制)**

卵子或精子减数分裂过程中丢失1条X 染色体或染色体不分离，形成45,X 和47,XXX, 或47, XXY 两种细胞系，如果只有45,X 细胞系存活下来，胎儿就成为45,X 单体型。 X-连锁性状家系分析 和 DNA 分析显示，77%的45,X 病人是父本的X 染色体丢失，23%是母本X 染色体丢失。与47,XXY 的形成机制不同，45,X 型的形成与高龄妊娠无关。另外，还有其他变异型，如45,X/46,XX, 等。

**【临床表现】**

Turner综合征病人的临床表现差异大，典型者表现为身材矮小、性腺发育不全、淋巴水肿和躯体、 内脏畸形，轻型者仅表现为最终身高略矮、卵巢早衰等。典型的面容表现为多发黑痣、上睑下垂、鱼形 嘴、斜视。躯体畸形表现为身材矮小(一般<140cm)、颈粗短、颈蹼、盾行胸、肘外翻等，后发际低至颈 部。第二性征发育不全，无乳房发育，无阴毛及腋毛生长，外生殖器为女性幼稚型。可伴发自身免疫 病，如自身免疫性甲状腺炎、Graves病及1型糖尿病等。

**【实验室检查】**

**(一)细胞遗传学分析**

染色体核型分析是确诊该疾病的直接依据。

794



第七篇 内分泌和代谢性疾病

**(二)激素测定**

**1.** **性腺激素** 雌二醇、孕酮水平低下，而促性腺激素如FSH、LH 水平明显升高。

**2.** **生长激素** 病人存在不同程度的生长激素缺乏，可采用胰岛素低血糖试验、精氨酸兴奋试验

评价生长激素的分泌能力。

**(三)影像学检查**

确诊Turner综合征后，需要进行心脏超声及其他内脏超声检查来明确是否存在器官畸形，也可进 一步采用CT 或磁共振检查明确。

**【诊断与鉴别诊断】**

凡是女孩在儿童期生长缓慢、青春期无月经来潮且存在多发先天性躯体畸形和内脏畸形者，应考 虑到该疾病的可能，尽早进行性激素的测定和染色体核型分析以明确诊断。超声检查发现颈部，如颈 后囊性淋巴瘤以及全身水肿、浆膜腔积液、主动脉缩窄及左心发育畸形等，均提示Turner综合征的 可能。

应与垂体性侏儒症、呆小症及体质性青春期延迟等相鉴别。

**【治疗】**

1. 生长激素的治疗 生长激素的治疗能够使大多数病人的终身高提高5～10cm。 开始治疗年 龄：如果患儿身高明显落后于正常生长曲线的第5百分位数时，学龄前(4～5岁)就应当开始治疗。 生长激素常用方法，每晚睡前皮下注射，剂量为0.15U/(kg ·d), 每4～6个月测定一次身高增长速 度，以评价治疗的依从性和治疗反应，从而适当调整剂量。

2. 性激素替代治疗 Turner综合征的病人中，几乎均需要采用雌激素治疗诱导青春期启动。青 春期结束后，还需要继续应用雌、孕激素模拟人工周期治疗。采用雌激素治疗诱导青春期启动的时 间， 一般是在15岁开始。最常用的方案是口服炔雌醇，起始剂量为正常成人剂量的1/6～1/4,3～6 个月后根据治疗反应逐渐加量。

3. 其他治疗 躯体及内脏畸形应进行相应的治疗。

**三、XX** **男性综合征**

XX 男性综合征是一种较为少见的染色体异常疾病，在男性中发病率约为1/20000,临床表现和 睾丸组织学所见类似克氏综合征，但智商、身高及四肢和躯干比例一般正常。染色体核型46,XX。 大 多数病人在青春期第二性征发育不全，需要睾酮替代治疗，治疗原则参照克氏综合征。

**四、真两性畸形**

真两性畸形是体内同时并存卵巢和睾丸两种性腺组织的一种性发育异常疾病。本病的发病率约

占全部两性畸形病人的10%。

**【病因和发病机制】**

真两性畸形的病因有以下几种可能性：①单合子性染色体镶嵌，是染色体在减数分裂或有丝分离 时发生错误所致；②非单合子染色体镶嵌，是两个受精卵融合或两次受精的结果；③Y-向-X 或 Y-向- 常染色体异位；④X-连锁或常染色体基因突变而具有Y 染色体功能。约60%的病人染色体核型为 46,XY, 其余为46,XX/46,XY 核型。

**【临床表现】**

**1.** **性腺类型** 约50%病人异常为卵睾，对侧为卵巢或睾丸，卵巢多在左侧，睾丸或卵睾多在右 侧，可位于睾丸下降途径的任何位置。约30%的病人为双侧卵睾。约20%的病人一侧为卵巢，双侧 为睾丸。卵巢和卵睾的卵巢部分通常有功能，睾丸或卵睾的睾丸部分往往无功能。

**2.** **生殖器官** 几乎所有病人外生殖器为两性畸形，常见为小阴茎或阴蒂肥大伴尿道下裂。生殖 导管的分化依性腺的功能而定，卵巢或无功能睾丸一侧生殖导管衍化器官为子宫和输卵管，有功能睾

第二十九章 性发育异常疾病

**795**

丸一侧为附睾和输精管，也可能存在两套生殖导管衍化器官。约半数病人在青春期有乳房发育和月 经来潮，46,XX 核型病人有排卵和受孕的可能。

**3.** **血清性激素水平** 血清睾酮水平低，E₂水平升高，LH 和FSH升高。

**【诊断】**

所有外生殖器两性畸形的病人都应考虑存在真两性畸形的可能性，如果染色体核型为46,XX/ 46,XY, 则这种可能性非常大，如果是46,XX 或46,XY 核型不能排除诊断。诊断的确定有赖于证明 体内存在睾丸和卵巢组织。

**【治疗】**

治疗措施取决于诊断时病人的年龄和内外生殖器官的功能状态。在婴儿期诊断的病人，可根据 内外生殖器官的功能决定性别取向，年龄较大的病人应以社会性别作为抚养性别。46,XY 核型病人 一般应作为女性抚养，卵巢保留，卵睾切除，外生殖器整形，青春期年龄给予雌激素替代治疗。

**第二节** **性腺性别分化异常疾病**

**(一)单纯性性腺发育不全**

本病的两种类型：46,XX 型单纯性性腺发育不全，46,XY 型单纯性性腺发育不全。基本特点是染 色体核型为46,XX, 或46,XY, 性腺为条索状结缔组织，表型为女性，身材正常或偏高，躯体畸形少见。

**(二)先天性无睾症**

先天性无睾症又称胚胎睾丸退化综合征，胎儿睾丸在胚胎8～14周时退化，功能丧失，病因未明。 病人具有正常男性染色体核型，无睾丸组织，临床表现因睾丸功能丧失发生的时间有所不同。

**第三节** **表型性别分化异常疾病**

**(一)女性假两性畸形**

女性假两性畸形的定义是染色体核型为正常女性型，性腺为卵巢，生殖导管衍化器官为子宫和输 卵管，而外生殖器发生了男性化改变，轻度异常者只有阴蒂肥大，重度病人阴唇有不同程度融合，甚至 阴茎型尿道。发病机制是胚胎时期出现高雄激素的环境，病因包括21-羟化酶缺乏、11β-羟化酶缺乏 症、3β-羟化酶缺乏症、胎盘芳香化酶缺乏症、糖皮质激素受体基因突变及母体卵巢或肾上腺分泌雄激 素肿瘤等。

**(二)男性假两性畸形**

男性假两性畸形的定义是染色体性别和性腺性别分化均为正常男性的个体，生殖导管和外生殖 器发生了完全性或不完全性女性化。常见的病因包括性腺发育不全性男性假两性畸形、睾丸间质细 胞无反应综合征、睾酮生物合成异常、雄激素作用异常等。

( 高 鑫)





**推荐阅读**

1. Goldman L,Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine.25th ed.Philadelphia:Saunders Elsevier,2016.

2. Kasper DL,Fauci AS,Lango DL,et al. Harison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York:MeGraw-Hill Education,2015.

3. 林果为，王吉耀，葛均波.实用内科学.15版.北京：人民卫生出版社，2017.

4.Melmed S,Polonsky KS,Larsen PR,et al.Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co.,2016.

5.Jameson JL,DeGroot LJ.Endocrinology. 7th ed.Philadelphia:W.B.Saunders Company,2015.

6. 陈家伦.临床内分泌学.上海：上海科学技术出版社，2011.

7. 廖二元.内分泌代谢病学.3版.北京：人民卫生出版社，2012.

8. 中华医学会神经外科学分会，中华医学会妇产科学分会，中华医学会内分泌学分会.高催乳素血症诊疗共识.中 华医学杂志，2011,91(3):147-154.

9. 中华医学会内分泌学分会，中华医学会神经外科学分会，中国垂体腺瘤协助组.中国肢端肥大症诊治指南.中国 实用内科杂志，2013,33(7):519-524.

10.Katznelson L,Laws ER Jr,Melmed S,et al. Acromegaly:an endocrine society clinical practice guideline.J Clin Endo- crinol Metab,2014,99(11):3933-3951.

11. Freda PU,Beckers AM,Katznelson L,et al. Pituitary incidentaloma:an endocrine society clinical practice guideline.J Clin Endocrinol Metab,2011,96(4):894-904.

12.Raverot G,Burman P,McCormack A,et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas.Eur J Endorcrinol,2018,178(1):G1-G24.

13.Melmed S,Casanueva FF,Hoffman AR,et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia:an Endocrine Society clinical practice guideline.J Clin Endocrinol Metab,2011,96(2):273-288.

14.Fleseriu M,Hashim IA,Karavitaki N,et al.Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults:An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.J Clin Endocrinol Metab,2016,101(11):3888-3921.

15.Braverman LE,Cooper DS. Werner and Ingbar's The Thyroid:a Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Philadelphia,PA:Wolters Kluwer Health/Lippincott William and Wikins,2012.

16.Haugen BR,Alexander EK,Bible KC,et al.2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Pa- tients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer:The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.Thyroid,2016,26(1):1- 133.

17. 《中国成人血脂异常防治指南》修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版).中国循环杂 志，2016,31(10):937-953.

18. 中华医学会内分泌学分会肥胖学组.中国成人肥胖症防治专家共识.中华内分泌代谢杂志，2011,27(9):

711-717.

19. 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版).中华糖尿病杂志，2018,(1):4-67.

20. Catapano AL,Graham I,DeBacker G,et al.2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology(ESC)and European athero- sclerosis society(EAS)developed with the special contribution of the European association for cardiovascular pre- vention & rehabilitation(EACP).Atherosclerosis,2016,253:281-344.

21.Garvey WT,Mechanick JI,Brett EM,et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract, 2016,22(Suppl3):1-203.

22. 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识.中华内科杂志，

2017,56(3):235-248.





**第八篇**

**风湿性疾病**





**第** **一** **章总** **论**

**【概述】**

风湿性疾病(rheumatic diseases)是一组累及骨与关节及其周围软组织(如肌肉、肌腱、滑膜、滑 囊、韧带和软骨等)及其他相关组织和器官的慢性疾病。风湿性疾病包含10大类100余种疾病， 病因多种多样，发病机制不甚明了，但多数与自身免疫反应密切相关。风湿病性疾病既可以是某 一局部的病理损伤，也可以是全身性疾病，如果不及时得到诊治，这些疾病中大多数都有致残甚至 致死的风险，给社会和家庭带来沉重的负担。随着社会发展、卫生水平的提高和生活方式的改 变，风湿性疾病的疾病谱也发生了显著变化，感染相关的风湿病已明显减少，而骨关节炎、痛风 性关节炎的发病率呈上升趋势。随着分子生物学、免疫学、遗传学和临床医学研究的深入，许多 新的风湿病不断被认识，再加上许多新的治疗药物不断涌现，风湿病学的发展显示出了更广阔 的前景。

**【风湿性疾病的范畴和分类】**

风湿性疾病的病因和发病机制复杂多样，大部分疾病的确切病因尚未明确，至今尚无完善的分 类。目前临床较为常用的分类方法仍是沿用1983年美国风湿病协会(American Rheumatology Associa- tion,ARA)所制定的分类方法，根据其发病机制、病理和临床特点，将风湿性疾病分为10大类。表8- 1-1列举了上述分类方法和常见疾病。

**表8-1-1** **风湿性疾病的范畴和分类**



**疾病分类**

1.弥漫性结缔组织病

2.脊柱关节炎

3.退行性变

4.遗传、代谢和内分泌疾病相关的

风湿病

5.感染相关风湿病

6.肿瘤相关风湿病

7.神经血管疾病

8.骨与软骨病变

9.非关节性风湿病

10.其他有关节症状的疾病

**疾** **病** **名** **称**

类风湿关节炎、(系统性)红斑狼疮、(系统性)硬皮病、多肌炎/皮肌炎、抗 磷脂综合征、系统性血管炎综合征(大动脉炎、结节性多动脉炎、肉芽肿 性多血管炎等)等

强直性脊柱炎、反应性关节炎、肠病性关节炎、银屑病关节炎、未分化脊柱 关节病等

(原发性、继发性)骨关节炎

Marfan综合征、先天或获得性免疫缺陷病；痛风、假性痛风；肢端肥大症、 甲减、甲旁亢相关关节病等

反应性关节炎、风湿热等

A.原发性(滑膜瘤、滑膜肉瘤等);B.继发性(多发性骨髓瘤、转移癌等) 神经性关节病、压迫性神经病变(周围神经受压、神经根受压等)、反射性 交感神经营养不良等

骨质疏松、骨软化、肥大性骨关节病、弥漫性原发性骨肥厚、骨炎等

关节周围病变(滑囊炎、肌腱病等)、椎间盘病变、特发性腰痛、其他疼痛 综合征(如纤维肌痛综合征)等

周期性风湿病、间歇性关节积液、药物相关风湿综合征、慢性肝炎等

随着疾病研究的深入，风湿性疾病的分类和诊断标准仍在逐步更新和完善中。近10年来，系统 性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、系统性硬化症、抗磷脂综合征、脊柱关节炎、系统性血管炎、

第一章 总 论 **799**

炎性肌病等多种风湿病都更新了各自的分类(诊断)标准，有的疾病甚至更新了不止一版，诊断的方 式也由以前的计算条目个数发展为计算不同条目权重评分的总分。新标准的颁布有力推动了风湿病 的早期诊治，也促进了相关临床研究更加规范、标准。

**【病理】**

风湿病的病理改变有炎症性及非炎症性病变，不同风湿病累及的靶器官、靶组织倾向性也各不相 同(表8-1-2),由此引起各自相应的特征性临床症状。炎症性病变是因免疫反应异常激活后引起，表 现为局部组织出现大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润和聚集。

**表8-1-2风湿性疾病的病理特点**

**靶器官病变主要特征**

**病** **名**

非炎症性

炎症性

骨关节炎

类风湿关节炎

强直性脊柱炎

痛 风

系统性红斑狼疮 干燥综合征

系统性硬化症

多发性肌炎/皮肌炎 抗磷脂综合征

血管炎

关节软骨变性

骨质破坏

滑膜炎

附着点炎

关节腔炎症

小血管炎

唾液腺炎、泪腺炎

皮下纤维组织增生、微血管病 肌萎缩

间质性肺炎

肌炎、间质性肺炎

血栓、栓塞

不同大小的动、静脉炎

血管病变是风湿病的另一常见的共同病理改变，可以是血管壁的炎症，造成血管壁增厚、管腔狭 窄，也可以是血管舒缩功能障碍，可以继发血栓形成，使局部组织器官缺血；部分弥漫性结缔组织病多 系统损害的临床表现与此有关。

**【病史采集和体格检查】**

风湿性疾病涉及多学科、多系统和多脏器，虽然血清自身抗体检查以及各种影像学检查极大提高 了风湿病的诊断水平，但进行认真而详细的病史采集和体格检查，始终是确定诊断和进行鉴别诊断的 重要依据。

发病年龄、性别、家族史对诊断具有参考价值，如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 多见于育龄女性；强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)多见于青年男性，部分有家族史；骨关 节炎(osteoarthritis,OA)多见于中老年病人。采集病史时，除了骨、关节和肌肉疼痛这些最常见的症状 外，还要询问肌肉骨骼系统以外的症状，如脱发、光过敏、雷诺现象、口腔及外阴溃疡、口眼干燥、腮腺 肿大以及消化、呼吸、泌尿、神经、血液等系统的相关症状。病程的经过往往体现病理过程，对于有关 节疼痛症状的病人，应详细询问其起病形式、受累部位、数目、疼痛的性质与程度、功能状况及其演变。 如类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)多表现为慢性、外周、对称性多关节肿痛，后期可出现关节 畸形。

体格检查除一般内科系统体格检查外，还应进行皮肤、肌肉、脊柱关节的检查。皮损的形态和分 布特征对疾病有一定提示，如蝶形红斑提示SLE, 眶周紫红色水肿斑、双手关节伸面脱屑性斑丘疹提 示皮肌炎(dermatomyositis,DM)。 肌肉检查的要点在于有无肌肉萎缩、肌肉压痛及肌力下降。关节检 查的要点在于受累关节有无发红、肿胀、压痛以及活动受限。

现将常见关节炎的关节特点和常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现分别列于表8-1-3和表 8-1-4。

第八篇 风湿性疾病

**800**

**表8-1-3** **常见关节炎的特点**

|  |  |
| --- | --- |
| 起病方式  常见首发  部位  疼痛特点  肿胀特点  关节变形 | **类风湿关节炎**  缓  **PIP、MCP、腕**  持续、休息后加重  软组织为主  常见 |

受累关节分布对称性多关节炎

脊柱炎和(或) 偶有

骶髂关节病变

|  |  |
| --- | --- |
| **强直性脊柱炎**  缓  膝、髋、踝  休息后加重，活 动后减轻  软组织为主  外周关节少见； 中轴关节常见 | **骨关节炎**  缓  膝、腰、DIP  活动后加重  骨性肥大  可见 |

不对称下肢大少关节炎^

关节炎

必有，功能受限 腰椎增生，唇样变

**痛风性关节炎**

急骤

第 一MTP关节

剧烈、夜间重

红、肿、热

少见

负重关节明显

无

**系统性红斑狼疮**

不定

手关节或其他 部位

不定

软组织为主

多无

反复发作

无

注：PIP:近端指间关节；MCP: 掌指关节；DIP:远端指间关节，MTP:跖趾关节

少关节炎指累及3个或3个以下的关节，多关节炎指累及4个以上的关节

**表8-** **1-4常见弥漫性结缔组织病的临床症状及体征**

**临床表现及体征**

**疾病名称**

系统性红斑狼疮

原发性干燥综合征 多发性肌炎/皮肌炎

颧部蝶形红斑、环形红斑、盘状红斑、脱发、口腔溃疡、多关节肿痛、颜面、眼睑和下 肢水肿、紫癜、精神症状、癫痫、偏瘫、截瘫、习惯性流产

口干、眼干、腮腺肿大、猖獗龋齿、紫癜、夜尿增多、肢体软瘫

四肢近端肌痛及肌无力、吞咽困难、上眼睑紫红色水肿性红斑、Gottron征、颈部呈V 形充血、颈背部及双上臂外侧红斑、技工手、甲周红斑、皮下钙化、干咳、劳力性呼吸 困 难

雷诺现象、指端缺血性溃疡、硬指、皮肤肿硬、失去弹性、吞咽困难、反酸、干咳、劳力 性呼吸困难、肺底爆裂音、杵状指

系统性硬化症

肉芽肿性多血管炎 大动脉炎

白塞病

鞍鼻、咯血、劳力性呼吸困难、少尿、手足麻木、突眼、可触性紫癜 发热，盗汗，无脉，颈部、腹部血管杂音，高血压

口腔溃疡、外阴溃疡、毛囊炎、结节红斑、针刺反应、关节肿痛、葡萄膜炎、视力下降

**【实验室检查】**

**(** **一** **)常规检查**

血、尿、便常规检查以及肝、肾功能的检查是必不可少的，如白细胞数量的变化、溶血性贫血、血小 板减低、蛋白尿、镜下血尿都可能与风湿病相关。血沉、C 反应蛋白、球蛋白定量、补体的检查对于诊 断及病情活动性的判断都很有帮助。如 RA、血管炎活动伴随炎症指标如血沉、C 反应蛋白的升高； SLE 活动时常伴随补体C3、C4 的下降。

**(二)特异性检查**

1. 自身抗体病人血清中出现自身抗体是风湿性疾病的一大特点，即体内产生了针对自身组 织、器官、细胞及细胞成分的抗体。自身抗体的检测对风湿性疾病的诊断和鉴别诊断有极大帮助。 但任何抗体检测的敏感性、特异性有一定范围，且存在一定的假阳性、假阴性率，因此诊断不能单 纯根据抗体检查结果，而应该以临床表现为基础。现在应用于风湿病学临床的主要自身抗体有以 下5大类：

(1)抗核抗体(anti-nuclear antibodies,ANAs):其靶抗原是核酸、组蛋白、非组蛋白及各种蛋白酶 等多种物质，除细胞核外，也在细胞质及细胞器中存在。因此现在对于ANA 靶抗原的理解，已由传统 的细胞核扩大到整个细胞。根据抗原分子的理化特性和分布部位，将ANAs 分成抗DNA、 抗组蛋白、

第一章 总 论 **801**

抗非组蛋白、抗核仁抗体及抗其他细胞成分抗体五大类。其中抗非组蛋白抗体中包含一组可被盐水 提取的可溶性抗原(extractable nuclear antigens,ENA)抗体，即抗ENA 抗体，对于风湿性疾病的鉴别诊 断尤为重要，但与疾病的严重程度及活动度无关。 ANA 阳性应警惕结缔组织病(connective tissues dis- ease,CTD)的可能，但正常老年人或其他疾病如肿瘤病人，血清中也可能存在低滴度的ANA。 不同成 分的ANA 有其不同的临床意义，具有不同的诊断特异性，将在后面各章述及。

(2)类风湿因子(rheumatoid factor,RF):其靶抗原为变性IgG 分子的Fc 片段。变性的IgG 可在 炎症等病理条件下产生，也可以为IgG 抗体参与免疫应答与相应抗原结合发生变性时产生。因此RF 阳性不仅可见于RA、pSS、SLE、SSc等多种CTD, 亦见于感染性疾病、肿瘤等其他疾病以及约5%的正 常人群。 RF 在 RA 的阳性率为80%左右，但特异性较差。

(3)抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody,ANCA):其靶抗原为中性粒细胞 胞浆的多种成分，其中以丝氨酸蛋白酶-3(PR3) 和髓过氧化物酶(MPO) 与血管炎密切相关。该抗体 对血管炎的诊断有帮助(详见本篇第九章)。

(4)抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies,APLs):其靶抗原为各种带负电荷的磷脂。目前临床 常检测抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗β₂GPI抗体。这些抗体常见于抗磷脂综合征、SLE 等 CTD 及非 CTD, 主要引起凝血系统改变，临床上表现为血栓形成、血小板减少和习惯性流产等。

(5)抗角蛋白抗体谱：其靶抗原为细胞基质中的聚角蛋白微丝蛋白，该组抗体对 RA 特异性较 高，且有助于RA 的早期诊断。临床常检测抗核周因子(APF)、 抗角蛋白(AKA) 及环瓜氨酸多肽 (CCP)。 其 中CCP 为根据聚角蛋白微丝蛋白的cDNA 序列而人工合成的环化肽，抗CCP 抗体在RA 诊断中较AKA 有更好的敏感性和特异性。

常用的自身抗体及临床意义见表8-1-5。

**表8-1-5抗核抗体谱常见自身抗体及临床意义**

**分类**

抗DNA抗体

抗组蛋白抗体

抗 D N A 组 蛋 白 抗体

抗非组蛋白抗体

**抗体**

抗dsDNA抗体

抗ssDNA抗体

AHA抗体

抗核小体抗体

抗Sm抗体

抗U₁RNP抗体

抗SS-A抗体

抗SS-B抗体

抗核糖体抗体(抗rRNP抗 体 )

抗Scl-70抗体

抗Jo - 1抗体及抗合成酶 抗体

抗着丝点抗体(ACA)

**临床意义**

抗dsDNA抗体常被作为SLE活动的指标，可用于监测SLE病 情变化、SLE疾病活动性判断、药物治疗效果观察等

临床上实用价值不大， 一般不用于临床常规检测

可以在多种CTD中出现，不具有诊断特异性，但AHA检测对

CTD尤其是药物性狼疮的诊断及鉴别诊断有重要临床价值

多见于活动性狼疮，特别是狼疮肾炎，与抗双链DNA抗体和 抗Sm抗体等SLE的其他特异性抗体同时检测，可明显提高 SLE临床诊断的敏感性和特异性

对SLE的诊断具有较高特异性，是目前公认的SLE的血清标

记抗体

对CTD的诊断及鉴别诊断具有重要临床意义

主要见于原发性SS,阳性率达40%～95%,也可见于SLE

(20%~60%)、类风湿关节炎、SSc(24%)等CTD

对诊断SS具有高度特异性，原发性SS阳性率为65%～85%。除

用于临床疾病的诊断与鉴别诊断外，还可作为SS的预后参考

为SLE特异性自身抗体，阳性率在10%～40%。SLE病人出

现抗rRNP抗体与中枢神经系统受累相关

为SSc的血清标记性抗体，对SSc的诊断及鉴别诊断有重要

临床价值

为PM/DM的血清标记性抗体，在PM/DM中的阳性率为20%~

30%,且多数病人伴有间质性肺部疾病和多关节炎、关节痛等

是SSc的局限型CREST综合征的特异性抗体，阳性率可达

80%～98%,该自身抗体阳性与雷诺现象有密切关系



第八篇 风湿性疾病

**802**

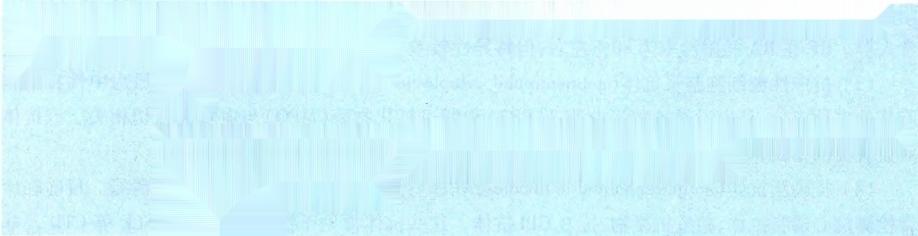
续 表

**临床意义**

**抗体**

**分类**





20%～40%的SSc病人抗核仁抗体阳性

aCL 可作为原发性抗磷脂综合征(APS) 的筛选指标之一。中 等和高滴度的IgG 型和IgM 型aCL 抗体是临床诊断APS 的重 要指标

与血栓形成有较强的相关性，其次是血小板减少、APTT 延长、 深静脉血栓形成和流产等

诊断WG 的特异性大于90%,且该抗体持续阳性者易复发

核周型 ANCA(perinuclear 主要与显微镜下多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(Churg-

ANCA,pANCA)靶抗原主要 Strauss syndrome,CSS)相关，特异性稍差

是髓过氧化物酶(myeloper-

oxidase,MPO)

抗β₂-糖蛋白1抗体

胞浆型 ANCA(cytoplasmic ANCA,cANCA)靶抗原主要 是抗蛋白酶3(proteinase 3, PR3)

抗中性粒细胞 胞浆抗体(AN- CA)

抗核仁抗体

抗心磷脂抗体(aCL)

抗核仁抗体

类风湿因子(rheumatoid fac- RF 在类风湿关节炎中的阳性率为80%左右，是诊断RA 的重

类风湿关节炎 相关自身抗体

tor,RF) 要血清学标准之一，但是5%的正常老年人可阳性，其阳性率

随年龄的增长而增加

抗环瓜氨酸多肽抗体(anti- 可以更好地预测RA 的疾病进展和关节影像学改变。抗CCP

cycliccitrullinated peptide an- 抗体在早期 RA 时即可出现，它可作为 RF 阴性 RA 的诊

tibody,anti-CCP) 断依据

抗角蛋白抗体(anti-keratin 与疾病严重程度和活动性相关，是RA 早期诊断和判断预后

antibody,AKA) 的指标之一

抗核周因子(anti-perinuclear 与 RA 的多关节痛、晨僵及X 线骨破坏之间呈明显相关性，可

factor,APF) 弥 补 检 测 R F 的 不 足

注：抗dsDNA抗体：抗双链DNA 抗体；抗ssDNA抗体：抗单链DNA 抗体；SLE:系统性红斑狼疮；CTD:结缔组织病；SS:干燥 综合征；SSc:系统性硬化症；PM/DM: 多发性肌炎/皮肌炎

2. 人类白细胞抗原(HLA) 检测 HLA-B27 与有中轴关节受累的脊柱关节病密切关联。 HLA-B27 在 AS 中阳性率为90%,亦可见于反应性关节炎、银屑病关节炎等脊柱关节病，在正常人群中也有10%的阳性 率。此外，HLA-B5 与 BD,HLA-DR2、DR3 与 SLE,HLA-DR3、B8 与 pSS,HLA-DR4 与 RA 有一定关联。

3. 关节液检查 可通过关节腔穿刺获取关节液，关节液的白细胞计数有助于鉴别炎症性、非炎症性 和化脓性关节炎。非炎症性关节炎白细胞计数往往在2×10°/L 以下；当白细胞超过3×10°/L 以上，中性 粒细胞达50%以上，提示炎症性关节炎；化脓性关节液不仅外观呈脓性且白细胞数更高。此外，在关节 液中找到尿酸盐结晶或细菌涂片/培养阳性分别有助于痛风性关节炎和感染性关节炎的诊断。

4. 病 理 活组织检查所见病理改变对诊断有决定性意义，并有指导治疗的作用。如肾脏活检对 于狼疮肾炎的病理分型、滑膜活检对于关节炎病因的判断、唇腺活检对SS 的诊断及肌肉活检对于多 发性肌炎/皮肌炎的诊断均有重要意义。

**【影像学检查】**

影像学是重要的辅助检测手段， 一方面有助于各种关节、脊柱受累疾病的诊断、鉴别诊断、疾病分 期、药物疗效的判断等；另一方面可用于评估肌肉、骨骼系统以外脏器的受累。 X 线是骨和关节检查 最常用的影像学技术，有助于诊断、鉴别诊断和随访。可发现软组织肿胀及钙化、骨质疏松、关节间隙 狭窄、关节侵蚀脱位、软骨下囊性变等改变。关节CT 用于检测有多层组织重叠的病变部位，如骶髂关 节、股骨头、胸锁关节、椎间盘等，比X 线敏感性更高；近年来新出现的双能CT 有助于检查痛风性关 节炎患处的尿酸盐结晶。 MRI 对骨、软骨及其周围组织包括肌肉、韧带、肌腱、滑膜有其特殊的成像， 因此对软组织和关节软骨损伤、骨髓水肿、缺血性骨坏死、早期微小骨破坏和肌肉炎症等是敏感、可靠

第一章 总 论 **803**

的检测手段。此外，近十余年来超声在关节检查中日益发挥重要作用，不仅可以早期发现关节滑膜、

软骨的损伤，还能监测病情变化。

影像学对于其他受累脏器的评估也非常重要，如胸部高分辨CT 用于肺间质病变的诊断；头颅 CT、MRI 用于SLE 的中枢神经受累评估；血管超声、CT 血管造影(CTA)、 磁共振血管造影(MRA)、 血 管造影(DSA) 甚至正电子发射成像(PET) 检查有助于血管炎的评价等。

**【治疗】**

风湿病种类繁多，多为慢性疾病，明确诊断后应尽早开始治疗，治疗的目的是保持关节、脏器的功 能，缓解相关症状，提高生活质量，改善预后。治疗措施包括一般治疗(教育、生活方式、物理治疗、锻 炼、对症等),药物治疗，手术治疗(矫形、滑膜切除、关节置换等)。抗风湿病药物主要包括非甾体抗 炎药(NSAIDs)、 糖皮质激素、改善病情的抗风湿药(DMARDs) 及生物制剂，现将抗风湿病药物种类和 应用原则加以叙述，具体将在各病中再予以分述。

**1.** **非甾体抗炎药** **(non-steroidal** **anti-inflammatory** **drugs,NSAIDs**) 该类药物共同的作用 机制是通过抑制环氧化酶(COX), 从而抑制花生四烯酸转化为前列腺素，起到抗炎、解热、镇痛的效 果。该药应用广泛，起效快，镇痛效果好，但不能控制原发病的病情进展。该类药物对消化道、肾脏以 及心血管系统有一定副作用，临床应用时需要随访，如在有消化道及肾脏基础疾病、老年人群中应用 时则更要谨慎。选择性COX-2 抑制剂可减少胃肠道副作用，疗效与传统NSAIDs 相似，目前已在临床 广泛应用。

**2.** **糖皮质激素** **(glucocorticoid,GC)** 该类药物具有强大的抗炎和免疫抑制作用，因而被广

泛用于治疗风湿性疾病，是治疗多种CTD 的一线药物。 CC 制剂众多，根据半衰期可以分为短效GC, 包括可的松、氢化可的松；中效GC 包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙等，长效GC 包括地塞 米松、倍他米松等。其中氢化可的松、泼尼松龙和甲泼尼龙为11位羟基化合物，可不经过肝脏转化直 接发挥生理效应，因此肝功能不全病人优先选择此类GC。 长期大量服用GC 不良反应多，包括感染、 高血压、高血糖症、骨质疏松、撤药反跳、股骨头无菌性坏死、肥胖、精神兴奋、消化性溃疡等。故临床 应用时要权衡其疗效和副作用，严格掌握适应证和药物剂量，并监测其不良反应。

**3.** **改善病情的抗风湿药** **(disease** **modifying** **antirheumatic** **drugs,DMARDs)** 该组药物 的共同特点是具有改善病情和延缓病情进展的作用，可以防止和延缓特别是RA 的关节骨结构破坏。 其特点是起效慢，通常在治疗2～4个月后才显效果，病情缓解后宜长期维持。这组药物作用机制各 不相同，详见表8-1-6。

**表8-** **1-6** **DMARDs的主要作用机制**

**药** **名**

柳氮磺吡啶

抗疟药

硫唑嘌呤

甲氨蝶呤

来氟米特

环磷酰胺

吗替麦考酚酯

环孢素

雷公藤多苷

**作** **用** **机** **制**

不十分清楚，本药在肠道分解为5-氨基水杨酸和磺胺吡啶。前者抑制前列腺素并清除吞 噬细胞释放的致炎性氧离子。关节炎病人服本药12周后，周围血活化淋巴细胞减少

通过改变细胞溶酶体的pH,减弱巨噬细胞的抗原提呈功能和IL-1的分泌，也减少淋巴细

胞活化

干扰腺嘌呤、鸟嘌呤核苷酸的合成，使活化淋巴细胞合成和生长受阻

通过抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤、嘧啶核苷酸的合成，使活化淋巴细胞合成和生长受阻

其活性代谢物通过抑制二氢乳清酸脱氢酶抑制嘧啶核苷酸的合成，使活化淋巴细胞合成、 生长受阻

交联DNA和蛋白，使细胞生长受阻

其活性代谢物通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制鸟嘌呤核苷酸，使活化淋巴细胞合 成、生长受阻

通过抑制IL-2的合成和释放，抑制、改变T细胞的生长和反应

抑制淋巴细胞增殖，减少免疫球蛋白合成



804 第八篇 风湿性疾病

4. 生物制剂 通过基因工程制造的单克隆抗体或细胞因子受体融合蛋白称为生物制剂，是近二 十多年来风湿免疫领域最大的进展之一，目前应用于RA、脊柱关节炎、SLE 等的治疗。这类药物是利 用抗体的靶向性，通过特异地阻断疾病发病中的某个重要环节而发挥作用。到目前为止，已有数十种 生物制剂上市或正处在临床试验阶段。

以肿瘤坏死因子- α(TNF- α)为靶点的生物制剂率先在RA、脊柱关节炎治疗中获得成功。这类生 物制剂可迅速改善病情，阻止关节破坏，改善关节功能。抗CD20 单克隆抗体(rituximab,利妥昔单抗) 最早应用于非霍奇金淋巴瘤的治疗，近来已被批准应用于难治性RA 的备选治疗，并在难治性SLE、溶 血性贫血、免疫相关血小板减少性紫癜及难治性血管炎等有治疗成功的报道。此外已上市的生物制 剂还有IL-1、IL-6受体拮抗剂，共刺激分子受体CTLA-4Ig(abatacept,阿巴西普),用于治疗RA; 抗 B 细 胞刺激因子单抗(belimumab,贝利木单抗)用于治疗轻、中度SLE。 抗 CD22 单抗正在临床试验研究阶 段，已展示一定的应用前景。

生物制剂发展迅速，已成为抗风湿性疾病药物的重要组成部分。其主要的不良反应是感染、过敏 反应等。此外，其价格昂贵，远期疗效和不良反应还有待评估。临床使用时应严格把握适应证，注意 筛查感染，尤其是乙型肝炎和结核，以免出现严重不良反应。

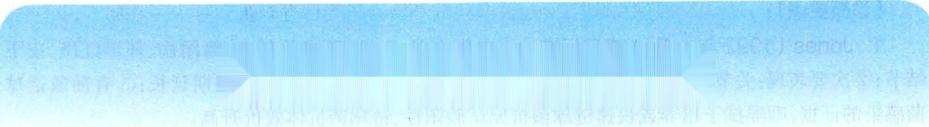
此外，近年来出现了一类合成的小分子靶向药物，如JAK 抑制剂托法替布，在RA 的治疗中也显 示出可喜的疗效，丰富了RA 的治疗手段。

5. 辅助性治疗 静脉输注免疫球蛋白、血浆置换、血浆免疫吸附等有一定疗效，作为上述治疗的 辅助治疗，可用于一些风湿病病人。

(曾小峰)







**第二章风** **湿** **热**



**【概述】**

风湿热(rheumatic fever,RF)是一种因A 组链球菌(group A streptococcus,GAS)感染咽部引起的迟 发性、非化脓性后遗症。该病具有多种临床表现，可能包括关节炎、心脏炎、舞蹈病、皮下结节及边缘 性红斑。反复发作后常遗留轻重不等的心脏损害，形成风湿性心脏病(rheumatic heart disease)。本病 多发于冬春阴雨季节，寒冷和潮湿是重要的诱因。任何年龄均可发病，最常见人群是5～15岁的儿童 和青少年，3岁以内的婴幼儿极少见。

**【临床表现】**

(一)症状与体征

1. 前驱症状 在典型症状出现前1~6周，常有咽喉炎或扁桃体炎等上呼吸道GAS 感染表现，如 发热、咽痛、颌下淋巴结肿大、咳嗽等。半数病人的前驱症状轻微或短暂。

2. 典型表现 以下表现可单独或合并出现，并可产生许多临床亚型。

(1)关节炎：最常见。呈游走性、多发性关节炎。关节疼痛通常在2周内消退，发作后无遗留变 形，但常反复发作，水杨酸制剂对缓解关节症状疗效颇佳。

(2)心脏炎：病人常有运动后心悸、气短、心前区不适。二尖瓣炎时可有心尖区高调、收缩期吹风 样杂音或短促低调舒张中期杂音(Carey coombs杂音)。主动脉瓣炎时在心底部可听到舒张中期柔和 吹风样杂音。窦性心动过速(入睡后心率仍>100次/分)常是心脏炎的早期表现。心包炎多为轻度， 超声心动图可发现心包积液。心脏炎严重时可出现充血性心力衰竭；心脏炎可以单独出现，也可与其 他症状同时出现

(3)环形红斑：发生率为6%~25%。皮疹为淡红色环状红斑，中央苍白，时隐时现，骤起，数小时 或1~2天消退，分布在四肢近端和躯干。常在GAS 感染后较晚期才出现。

(4)皮下结节：为稍硬、无痛性小结节，位于关节伸侧的皮下组织，尤其是肘、膝、腕、枕或胸腰椎 棘突处，与皮肤无粘连，表面皮肤无红肿等炎症改变，发生率为2%～16%。

(5)舞蹈病：常发生于4~7岁儿童。为一种无目的、不自主的躯干或肢体动作，面部可表现为挤 眉眨眼、摇头转颈、努嘴伸舌。需与其他神经系统的舞蹈症相鉴别。国内外报道发生率为3%～30%。

(6)其他：多汗、鼻出血、瘀斑、腹痛也不少见。

**(二)实验室检查**

1. 链球菌感染指标 咽拭子培养阳性率为20%～25%;抗链球菌溶血素“O”(ASO)滴度超过1:

400为阳性，抗DNA 酶-B 阳性率在80%以上，两者联合阳性率可提高到90%。以上检查只能证实病 人在近期内有GAS 感染。

**2.** **急性炎症反应指标与免疫学检查** 80%的急性期病人红细胞沉降率(ESR) 增快和C 反应蛋 白(CRP) 升高。抗心肌抗体(AHRA), 抗 A 组链球菌菌壁多糖抗体(ASP) 和外周血淋巴细胞促凝血 活性试验(PCA) 可以为阳性。

**(三)心电图及影像学检查**

风湿性心脏炎有窦性心动过速、P-R 间期延长和各种心律失常等改变。超声心动图可发现早期、 轻症心脏炎以及亚临床型心脏炎，对轻度心包积液较敏感。心肌核素检查(ECT) 可显示轻症及亚临 床型心肌炎。

**806**



第八篇 风湿性疾病

**【诊断要点】**

**1.** **Jones(1992** **年** **)AHA修订标准** ①主要表现：心脏炎、多关节炎、舞蹈病、环形红斑、皮下

结节；②次要表现：关节痛、发热、急性反应物(ESR,CRP) 增高、心电图P-R 间期延长；③有前驱链球 菌感染的证据：咽喉拭子培养或快速链球菌抗原试验阳性、链球菌抗体效价升高。

如有前驱链球菌感染证据，并有2项主要表现或1项主要表现加2项次要表现者高度提示可能 为急性风湿热。由于此标准主要是针对急性RF, 故又对下列情况作了特殊说明，即：①舞蹈病者； ②隐匿发病或缓慢出现的心脏炎；③有RF 病史或现患RHD, 当再感染GAS 时，有RF 复发高度危险 者，不必严格执行该标准。

2.2002 — 2003年WHO 修订标准 WHO 对风湿热和风湿性心脏病分类诊断标准的内容强调 了：①初发风湿热：2项主要表现或1项主要及2项次要表现加上前驱A 组链球菌感染证据。②复发 性风湿热：不患有风湿性心脏病。2项主要表现或1项主要及2项次要表现加上前驱A 组链球菌感 染证据。③复发性风湿热患有风湿性心脏病：2项次要表现加上前驱A 组链球菌感染证据，风湿性舞 蹈病，隐匿发病的风湿性心脏炎，其他主要表现或A 组链球菌感染证据可不需要。

可见，2002—2003年WHO 修订标准：①对伴有风湿性心脏病的复发性RF 的诊断明显放宽，只需 具有2项次要表现及前驱链球菌感染证据即可确立诊断；②对隐匿发病的风湿性心脏炎和舞蹈病的 诊断也放宽，不需要有其他主要表现，即使前驱链球菌感染证据缺如也可作出诊断；③对多关节炎，多 关节痛或单关节炎可能发展为风湿热给予重视，以避免误诊及漏诊。

**【治疗方案及原则】**

治疗原则包括如下四方面：去除病因，消灭链球菌感染灶；抗风湿治疗，迅速控制临床症状；治疗 并发症和合并症，改善预后；实施个别化处理原则。

1. 一般治疗 适当休息，避免劳累和受刺激。

2. 抗生素应用 目的是消除咽部链球菌感染，避免RF 反复发作。迄今为止，青霉素仍被公认为 是杀灭链球菌最有效的药物。如青霉素过敏，可改用头孢菌素类或红霉素族抗生素和阿奇霉素等。

3. 抗风湿治疗单纯关节受累，首选非甾体抗炎药，常用阿司匹林，开始剂量成人为3～4g/d,小 儿为80～100mg/(kg ·d),分3～4次口服。亦可用其他非甾体抗炎药。发生心脏炎者， 一般采用糖 皮质激素治疗，常用泼尼松，开始剂量成人为30～40mg/d,小儿为1.0～1.5mg/(kg ·d),分3～4次口 服，病情缓解后减量至10～15mg/d 维持治疗。有心包炎、心脏炎并急性心力衰竭者可静脉注射地塞 米松5～10mg/d 或滴注氢化可的松200mg/d,至病情改善后改口服糖皮质激素治疗。单纯关节炎治 疗6~8周，心脏炎最少治疗12周。

舞蹈病：首选丙戊酸，该药无效或严重舞蹈病如瘫痪的病人，可应用卡马西平治疗。其他多巴胺 受体拮抗药物如氟哌啶醇也可能有效。

**【预防】**

风湿热发作的预防：

**1.** **初发预防(一级预防)** 是指儿童(包括4岁以上的儿童)、青年、成人，有发热、咽喉痛拟诊 上呼吸道链球菌感染者，为避免其诱发RF, 给予青霉素或其他有效抗生素治疗。青霉素过敏者，可选 用磺胺类、头孢菌素、红霉素、阿奇霉素(azithromycin),疗程亦为5天。

**2.** **再发预防(二级预防)** 是指对有RF 史或已患RHD 者持续应用有效抗生素，避免GAS侵入 而诱发RF 再发。复发多于前次发病后5年内发生，故再发预防不论有无遗留瓣膜病变，应在初次RF 发病后开始施行，目的是避免RF 再发，防止心脏损害加重。

**【预后】**

约70%的急性RF 病人可在2~3个月内恢复。急性期心脏受累者如不及时合理治疗，可发生心

脏瓣膜病。

(古洁若)





**第三章类风湿关节炎**

**【概述】**

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢 性、全身性自身免疫性疾病。确切发病机制不明。基本病理改变为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形 成，并逐渐出现关节软骨和骨破坏，最终导致关节畸形和功能丧失。早期诊断、早期治疗至关重要。 本病呈全球性分布，是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一。流行病学资料显示，RA 可发生 于任何年龄，80%发病于35～50岁，女性病人2~3倍于男性。我国RA 的患病率为0.32%～0.36%。

**【病因和发病机制】**

病因和发病机制复杂，在遗传、感染、环境等多因素共同作用下，自身免疫反应导致的免疫损伤和 修复是 RA 发生和发展的基础。

**1.** **遗传易感性** 流行病学调查显示，RA的发病与遗传因素密切相关，家系调查显示RA 现症者 的一级亲属患RA 的概率为11%。大量研究发现HLA-DRB1 等位基因突变与RA 发病相关。

**2.** **环境因素** 未证实有导致本病的直接感染因子，但目前认为一些感染如细菌、支原体和病毒 等可能通过被感染激活的T、B等淋巴细胞，分泌致炎因子，产生自身抗体，影响RA 的发病和病情进 展，感染因子的某些成分也可通过分子模拟导致自身免疫反应。吸烟能够显著增加RA 发生的风险， 并且与ACPA 阳性的 RA 更相关。

3. 免疫紊乱 免疫紊乱是RA 主要的发病机制，活化的CD₄+T 细胞和MHC- Ⅱ 型阳性的抗原提 呈细胞(antigen presenting cell,APC)浸润关节滑膜。关节滑膜组织的某些特殊成分或体内产生的内 源性物质也可能作为自身抗原被APC 提呈给活化的CD₄\*T 细胞，启动特异性免疫应答，导致相应的 关节炎症状。此外，活化的B 细胞、巨噬细胞及滑膜成纤维细胞等作为抗原提呈及自身抗体来源细 胞，在RA 滑膜炎症性病变的发生及演化中发挥了重要作用。

**【病理】**

RA 的基本病理改变是滑膜炎。急性期滑膜表现为渗出和细胞浸润。滑膜下层小血管扩张，内皮 细胞肿大、细胞间隙增大，间质有水肿和中性粒细胞浸润。病变进入慢性期，滑膜变得肥厚，形成许多 绒毛样突起，突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质。绒毛又名血管翳(pannus),有很强的破坏 性，是造成关节破坏、畸形、功能障碍的病理基础。这种绒毛在显微镜下呈现为滑膜细胞层由原来的 1~3层增生到5～10层或更多，其中大部分为具有巨噬细胞样功能的A 型细胞及成纤维细胞样的B 型细胞。滑膜下层有大量淋巴细胞，呈弥漫状分布或聚集成结节状，如同淋巴滤泡。其中大部分为 CD4\*T 细胞，其次为B 细胞和浆细胞。另外尚出现新生血管和大量被激活的成纤维样细胞以及随后 形成的纤维组织。

血管炎可发生在RA 关节外的任何组织。它累及中、小动脉和(或)静脉，管壁有淋巴细胞浸润、 纤维素沉着，内膜有增生，导致血管腔狭窄或堵塞。类风湿结节是血管炎的一种表现，结节中心为纤 维素样坏死组织，周围有上皮样细胞浸润，排列成环状，外被以肉芽组织。肉芽组织间有大量的淋巴 细胞和浆细胞。

**【临床表现】**

RA 的临床表现个体差异大，多为慢性起病，以对称性双手、腕、足等多关节肿痛为首发表现，常伴 有晨僵，可伴有乏力、低热、肌肉酸痛、体重下降等全身症状。少数则急性起病，在数天内出现典型的

808



第八篇 风湿性疾病

关节症状。

( 一)关节表现

1. 晨 僵 (morning stfness) 是指关节部位的僵硬和胶着感。晨起明显，活动后减轻。持续

时间超过1小时者意义较大。常作为观察本病活动的指标之一，但主观性很强。可见于多种关节炎， 但RA 最突出。

2. 关节痛与压痛往往是最早的症状，最常出现的部位为腕、掌指、近端指间关节，其次是足趾、 膝、踝、肘、肩等关节。多呈对称性、持续性，但时轻时重，疼痛的关节往往伴有压痛，受累关节的皮肤 可出现褐色色素沉着。

3. 关节肿胀 多因关节腔积液、滑膜增生和软组织水肿所致。凡受累的关节均可肿胀，常见的 部位与关节痛部位相同，亦多呈对称性。

4. 关节畸形 见于较晚期病人，关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为加重。最为常见的关 节畸形是掌指关节的半脱位、手指向尺侧偏斜和呈“天鹅颈(swan neck)”样及“纽扣花样 (boutonniere)”表现及腕和肘关节强直。

5. 特殊关节

(1)颈椎关节：超过80%的病人出现颈椎关节受累，特别是病情长期控制不佳者，表现为颈痛、活 动受限，最严重的表现为寰枢椎关节(C₁~C₂) 半脱位，可导致脊髓受压。

(2)肩、髋关节：其周围有较多肌腱等软组织包围，因此很难发现关节肿胀。最常见的症状是局 部疼痛和活动受限，髋关节往往表现为臀部及下腰部疼痛。

(3)颞颌关节：表现为讲话或咀嚼时疼痛加重，严重者有张口受限。

6. 关节功能障碍 关节肿痛和结构破坏都会引起关节活动障碍。美国风湿病学会将因本病影 响生活的程度分为4级： I 级：能照常进行日常生活和各项工作；Ⅱ级：可进行一般的日常生活和某种 职业工作，但参与其他项目活动受限；Ⅲ级：可进行一般的日常生活，但参与某种职业工作或其他项目 活动受限；IV级：日常生活的自理和参与工作的能力均受限。

(二)关节外表现

1. 皮肤类风湿结节 是本病较常见的关节外表现，可见于30%～40%的病人，往往RF 阳性且病 情活动，男性多见，多有长期大量吸烟史；如RF 阴性的类风湿结节需要进行仔细的鉴别诊断。类风湿 结节可发生于任何部位，但多位于关节隆突部及受压部位的皮下，如前臂伸面、尺骨鹰嘴下方、跟腱、 滑囊等处。结节大小不一，直径由数毫米至数厘米不等，质硬、无压痛，对称性分布。此外，几乎所有 脏器如心、肺、胸膜、眼等均可累及。其存在提示RA 病情活动。

2. 类风湿血管炎 通常见于长病程、血清 RF 阳性且病情活动的 RA 病人，整体发病率不足 1.0%。其皮肤表现各异，包括瘀点、紫癜、指(趾)坏疽、梗死、网状青斑，病情严重者可出现下肢深大 溃疡。需积极应用免疫抑制剂治疗。

3. 心脏受累 心包炎最常见，多见于RF 阳性、有类风湿结节的病人。但不足10%的病人会出现 临床症状，近半数病人可通过超声心动图检查发现。

4. 肺 肺受累很常见，其中男性多于女性，有时可为首发症状。

(1)肺间质病变：是最常见的肺病变，见于约30%的病人，主要表现为活动后气短，肺纤维化。肺 功能和肺影像学如肺部高分辨CT 有助于早期诊断。

(2)胸膜炎：见于约10%的病人。为单侧或双侧少量胸腔积液，偶为大量胸腔积液。胸腔积液呈 渗出性，糖含量低。

(3)结节样改变：肺内出现单个或多个结节，为肺内的类风湿结节表现。结节有时可液化，咳出 后形成空洞。尘肺病人合并RA 时易出现大量肺结节，称之为 Caplan综合征，也称类风湿性尘肺病。 临床和胸部X 线表现均类似肺内的类风湿结节，数量多，较大，可突然出现并伴关节症状加重。

**5.** **眼** 最常见的表现为继发干燥综合征所致的干眼症，可能合并口干、淋巴结肿大，需结合自身

第三章 类风湿关节炎 **809**

抗体，经口腔科及眼科检查进一步明确诊断。

6. 神经系统 神经受压是RA 病人出现神经系统病变的常见原因。如正中神经在腕关节处受压 可出现腕管综合征，胫后神经在踝关节处受压可出现跗管综合征。 RA 继发血管炎可以导致手足麻木 或多发性单神经炎，均提示需要更积极的治疗。 C₁ ~C₂ 颈椎受累可出现脊髓病变。

7. 血液系统正细胞正色素性贫血是最常见的血液系统表现，贫血程度与关节的炎症程度相关，在 病人的炎症得以控制后，贫血也可得以改善。如出现小细胞低色素性贫血时，贫血可因病变本身或因服 用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量出血所致。在病情活动的RA 病人常见血小板增多，与疾病活动 度相关，病情缓解后可下降。 Felty综合征是指RA 病人伴有脾大、中性粒细胞减少，有的甚至有贫血和 血小板减少。 RA 病人出现Felty综合征时关节炎并非都处于活动期，但关节外表现非常突出，很多病人 合并有下肢溃疡、色素沉着，皮下结节，关节畸形，以及发热、乏力、食欲减退和体重下降等全身表现。

8. 肾 本病的血管炎很少累及肾，偶有轻微膜性肾病、肾小球肾炎、肾内小血管炎以及肾脏的淀 粉样变等报道。

**【实验室和其他辅助检查】**

**(一)血液学改变**

轻至中度贫血，以正细胞低色素性常见，多与病情活动程度相关。活动期病人血小板计数可增 高。白细胞及分类多正常，免疫球蛋白升高，血清补体大多正常或者轻度升高，少数伴有血管炎者可 出现补体降低。

**(二)炎症标志物**

血沉(ESR) 和 C 反应蛋白(CRP) 常升高，是反映病情活动度的主要指标，病情缓解时可降至 正常。

**(三)自身抗体**

**1.** **类风湿因子** **(RF)** 是 RA病人血清中针对IgGFc 片段上抗原表位的一类自身抗体，可分为

IgM、IgG和 IgA 型。常规工作中主要检测IgM 型 RF,RA 病人中阳性率为75%～80%。但RF 并非 RA 的特异性抗体，其他慢性感染、自身免疫性疾病及1%～5%的健康人群也可出现RF 阳性，RF 阴 性亦不能排除RA 的诊断。

**2.** **抗瓜氨酸化蛋白抗体** **(ACPA)** 是一类针对含有瓜氨酸化表位自身抗原的抗体统称，包括

抗核周因子(APF) 抗体、抗角蛋白抗体(AKA)、 抗聚丝蛋白抗体(AFA)、 抗环状瓜氨酸(CCP) 抗体和 抗突变型瓜氨酸化波形蛋白(MCV) 抗体。其中抗CCP 抗体敏感性和特异性均很高，约75%的RA 病 人出现，且具有很高的特异性(93%～98%),亦可在疾病早期出现，与疾病预后相关。约15%的RA 病人RF 和ACPA 均为阴性，称为血清学阴性RA。

(四)关节滑液

正常人关节腔内的滑液不超过3.5ml。在关节有炎症时滑液增多，呈淡黄色透明、黏稠状，滑液中的 白细胞明显增多，达5000～50000/μ山，约2/3为多核白细胞。临床上关节滑液检查可用于证实关节炎 症，同时可鉴别感染和晶体性关节炎，如痛风、假性痛风等，但是尚不能通过关节滑液检查来确诊RA。

(五)关节影像学检查

1.X 线检查双手、腕关节以及其他受累关节的X 线片对RA 诊断、关节病变分期、病变演变的监 测均很重要。早期可见关节周围软组织肿胀影、关节附近骨质疏松(I 期);进而关节间隙变窄(Ⅱ期);关 节面出现虫蚀样改变(Ⅲ期);晚期可见关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直(IV期)。

2. 关节MRI 对早期诊断极有意义。可以显示关节软组织病变、滑膜水肿、增生和血管翳形成， 以及骨髓水肿等，较X 线更敏感。

3. 关节超声高频超声能够清晰显示关节腔、关节滑膜、滑囊、关节腔积液、关节软骨厚度及形 态等，能够反映滑膜增生情况，亦可指导关节穿刺及治疗。

**810** 第八篇 风湿性疾病

**(六)关节镜及针刺活检**

关节镜对诊断及治疗均有价值，针刺活检是一种操作简单、创伤小的检查方法，应用已经日趋 成熟。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(** **一** **)** **诊** **断**

RA 的临床诊断主要基于慢性关节炎的症状和体征、实验室及影像学检查。目前RA 的诊断普遍 采用美国风湿病学会(ACR)1987 年修订的分类标准，见表8-3-1,符合7项条目中至少4项可诊断 RA。 其敏感性为94%,特异性为89%。但对于早期、不典型及非活动期RA 易漏诊。2010年ACR 和 欧洲抗风湿病联盟(EULAR) 联合提出了新的RA 分类标准和评分系统，见表8-3-2,该标准包括关节 受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物4部分，总得分6分以上可确诊RA。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **表8-3-** **1** **ACR** **1987年修订的RA分类标准** |
| 1 . 晨僵 | 关节或周围晨僵持续至少1小时 |
| 2. ≥3个关节区的关节炎 | 医生观察到下列14个关节区域(两侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、 踝及跖趾关节)中至少3个有软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起) |
| 3.手关节炎 | 腕、掌指或近端指间关节区中，至少有一个关节区肿胀 |
| 4.对称性关节炎 | 左、右两侧关节同时受累(双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时， 不一定绝对对称) |
| 5.类风湿结节 | 医生观察到在骨突部位、伸肌表面或关节周围有皮下结节 |
| 6 . 血清RF阳性 | 任何检测方法证明血清中RF含量升高(所用方法在健康人群中阳性率<5%) |
| 7.影像学改变 | 在手和腕的后前位像上有典型的RA影像学改变：必须包括骨质侵蚀或受累  关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙 |

注：以上7项中满足4项或者4项以上并除外其他关节炎者可诊断为RA (要求第1～4项病程至少持续6周)

表8-3-2 **2010年ACR/EULAR的RA分类标准**

**项** **目** **评** **分**

**关节受累情况** (0~5分)

中大关节 1 个 [0](#_bookmark1)

2~10个 [1](#_bookmark2)

小关节 1 ~ 3 个 [2](#_bookmark3)

4～10个 [3](#_bookmark4)

至少一个为小关节 >10个 [5](#_bookmark5)

**血清学指标** (0~3分)

RF和抗CCP抗体均阴性 [0](#_bookmark6)

RF或抗CCP抗体低滴度阳性 [2](#_bookmark7)

RF或抗CCP抗体高滴度阳性(正常上限3倍) [3](#_bookmark8)

**滑膜炎持续时间** (0~1分)

< 6 周 [0](#_bookmark9)

≥6周 [1](#_bookmark10)

**急性时相反应物** (0~1分)

CRP和ESR均正常 [0](#_bookmark11)

CRP或ESR异常 [1](#_bookmark12)

注：受累关节指关节肿胀疼痛，小关节包括：掌指关节、近端指间关节、第2～5跖趾关节、腕关节，不包括第一腕掌关节、第 一跖趾关节和远端指间关节；大关节指肩、肘、髋、膝和踝关节

**(二)鉴别诊断**

RA 需与以下疾病进行鉴别。

**1.** **骨关节炎** 中老年人多发。主要累及膝、脊柱等负重关节。活动时关节疼痛加重，可有关节

第三章 类风湿关节炎 **811**

肿胀和积液，休息后减轻。手骨关节炎常多影响远端指间关节，尤其在远端指间关节出现赫伯登(He- berden)结节和近端指关节出现布夏尔(Bouchard)结节时有助于诊断。膝关节有摩擦感，RF、ACPA 均 阴性。 X 线示关节边缘呈唇样增生或骨疣形成，如出现关节间隙狭窄多为非对称性。

2. 强直性脊柱炎青年男性多见，主要侵犯骶髂及脊柱关节。当周围关节受累，特别是以膝、 踝、髋关节为首发症状者，需与RA 相鉴别。强直性脊柱炎多见于青壮年男性，外周关节受累以非对 称性的下肢大关节炎为主，极少累及手关节，X 线检查可见骶髂关节骨质破坏，关节融合等。可有家 族史，90%以上病人HLA-B27 阳性，RF 阴性。

3. 银屑病关节炎 多于银屑病若干年后发生，部分病人表现为对称性多关节炎，与RA 相似。但 本病累及远端指关节处更明显，且表现为该关节的附着端炎和手指炎。同时可有骶髂关节炎和脊柱 炎，血清RF 多阴性，HLA-B27 可为阳性。

**4.** **系统性红斑狼疮** 部分病人以指关节肿痛为首发症状，也可有RF 阳性、ESR 和 CRP 增高，而 被误诊为RA。 然而本病的关节病变一般为非侵蚀性，且关节外的系统性症状如蝶形红斑、脱发、皮 疹、蛋白尿等较突出。抗核抗体、抗双链DNA 抗体等阳性。

**5.** **其他病因的关节炎** 关节炎类疾病有多种，均各自有其原发病特点，在充分了解相关的疾病 后鉴别一般不难。

**(三)病情判断**

判断RA 的活动性指标包括疲劳的程度、晨僵持续时间、关节疼痛和肿胀的数目和程度以及炎性 指标(如ESR、CRP 等)。临床上可采用DAS28 等标准评判病情活动度。此外，RA 病人就诊时应对影 响其预后的因素进行分析，这些因素包括病程、躯体功能障碍(如HAQ 评分)、关节外表现、血清中自 身抗体是否阳性，以及早期出现X 线提示的骨破坏等。

**【治疗】**

目前RA 不能根治，最佳的治疗方案需要临床医生与病人之间共同协商制订，应按照早期、达标、 个体化方案治疗原则，密切监测病情，减少致残。治疗的主要目标是达到临床缓解或低疾病活动度， 临床缓解的定义是没有明显的炎症活动症状和体征。

治疗措施包括： 一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗等，其中以药物治疗最为重要。

**(** **一)** **一** **般治疗**

包括病人教育、休息、关节制动(急性期)、关节功能锻炼(恢复期)、物理疗法等。卧床休息只适 宜于急性期、发热以及内脏受累的病人。

(二)药物治疗

治 疗RA 的常用药物分为五大类，即非甾体抗炎药(NSAIDs)、 传统DMARDs、 生物DMARDs、 糖皮 质激素(GC) 及植物药等。初始治疗必须应用一种DMARDs。

1. 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 具有镇痛抗炎作用，是缓解关节炎症状的常用药，但控制病情方

面作用有限，应与 DMARDs 同服。选择药物需注意胃肠道反应等不良反应；避免两种或两种以上 NSAIDs 同时服用；选择性COX-2 抑制剂可以减少胃肠道不良反应。 NSAIDs 可增加心血管事件的发 生，因而应谨慎选择药物并以个体化为原则。

2. 传统DMARDs 该类药物较NSAIDs 发挥作用慢，需1~6个月，不具备明显的镇痛和抗炎作

用，但可延缓和控制病情进展。 RA 一经确诊，都应早期使用DMARDs 药物，药物的选择和应用方案 要根据病人病情活动性、严重性和进展而定，视病情可单用也可采用两种及以上DMARDs 药物联合 使用。各个DMARDs 有其不同的作用机制及不良反应，在应用时需谨慎监测。现将本类药物中常用 者详述如下

(1)甲氨蝶呤(methotrexate,MTX):RA 治疗的首选用药，也是联合治疗的基本药物。本药抑制细 胞内二氢叶酸还原酶，使嘌呤合成受抑制。每周7.5～20mg, 以口服为主，亦可静注或肌注，需向病人 着重强调每周一次的给药频率。通常4~6周起效，疗程至少半年。不良反应有肝损害、胃肠道反应、

**812** 第八篇 风湿性疾病

骨髓抑制和口炎等，用药前3个月每4~6周查血常规、肝肾功能，如稳定后可改为每3个月监测一 次，肾功能不全者需注意减量。

(2)来氟米特(leflunomide,LEF):主要抑制合成嘧啶的二氢乳清酸脱氢酶，使活化淋巴细胞的生 长受抑制。口服每日10～20mg。 主要不良反应有胃肠道反应、肝损伤、脱发、骨髓抑制和高血压等。 有致畸作用，孕妇禁用。

(3)抗疟药：包括羟氯喹和氯喹，前者应用较多，每日0.2～0.4g,分两次服。肝、肾相关副作用较 小，无需常规监测。用药前和治疗期间需检查眼底，以监测该药可能导致的视网膜损害。

(4)柳氮磺吡啶：剂量为每日1~3g,分2～3次服用，由小剂量开始，会减少不良反应，对磺胺过 敏者慎用。

(5)其他DMARDs:① 金制剂和青霉胺：现很少使用。②硫唑嘌呤：抑制细胞核酸的合成和功能。 每日口服剂量为100mg,病情稳定后可改为50mg 维持，服药期间需监测血象及肝、肾功能，需特别注 意粒细胞减少症。③环孢素：每日剂量为2.5～5mg/kg,分1～2次口服。其突出的不良反应为血肌酐 和血压上升，服药期间宜严密监测。

3. 生物 DMARDs 是近30年来类风湿关节炎治疗的一个革命性进展，其治疗靶点主要针对细

胞因子和细胞表面分子。 TNF- α拮抗剂是首次获批治疗RA 的靶向药物，还包括IL-1拮抗剂、IL-6拮 抗剂、CD20 单克隆抗体、细胞毒T 细胞活化抗原-4(cytotoxic T lymphocyte activation antigen-4,CTLA- 4)抗体。目前使用最普遍的是TNF- α拮抗剂、IL-6拮抗剂。如最初 DMARDs 方案治疗未能达标，或 存在有预后不良因素时应考虑加用生物制剂。为增加疗效和减少不良反应，本类生物制剂宜与MTX 联合应用。其主要的副作用包括注射部位反应和输液反应，可能增加感染，尤其是结核感染的风险， 有些生物制剂长期使用会使发生肿瘤的潜在风险增加。用药前应筛查结核，除外活动性感染和肿瘤。

4. 糖皮质激素 (GC) 本药有强大的抗炎作用，能迅速缓解关节肿痛症状和全身炎症，GC 治

疗RA 的原则是小剂量、短疗程。使用GC 必须同时应用DMARDs, 仅作为 DMARDs 的“桥梁治疗 (bridge therapy)”。低至中等剂量的GC 与DMARDs 药物联合应用在初始治疗阶段对控制病情有益， 当临床条件允许时应尽快递减GC 用量至停用。有关节外表现，如伴有心、肺、眼和神经系统等器官 受累，特别是继发血管炎的RA 病人，应予以中到大量GC 治疗。关节腔注射GC 有利于减轻关节炎症 状，但过频的关节腔穿刺可能增加感染风险，并可发生类固醇晶体性关节炎， 一年内不宜超过3次。 使用GC 病人均应注意补充钙剂和维生素D, 避免骨质疏松。

5. 植物药制剂 已有多种治疗RA 的植物制剂，如雷公藤多苷、白芍总苷、青藤碱等，对缓解关节 症状有较好作用，长期控制病情的作用尚待进一步研究证实。其中雷公藤多苷最为常用，应注意其性 腺抑制、骨髓抑制、肝损伤等副作用。

**(三)外科治疗**

包括人工关节置换和滑膜切除手术，前者适用于较晚期有畸形并失去功能的关节，滑膜切除术可 以使病情得到一定的缓解，但当滑膜再次增生时病情又趋复发，所以必须同时应用DMARDs。

**【预后】**

RA 病人的预后与病程长短、病情程度及治疗有关。近年来，随着人们对RA 的认识加深、传统 DMARDs 正确应用以及生物 DMARDs 的不断涌现，RA 的预后明显改善，经早期诊断、规范化治疗， 80%以上RA 病人能实现病情缓解，只有少数最终致残。

(曾小峰)







**第** **四** **章** **成** **人** **Still病**

**【概述】**

成人Still病 (adult onset Still disease,AOSD)是一组病因不明的临床综合征，主要以高热、 一过性 皮疹、关节炎、关节痛、咽痛和白细胞计数升高为临床表现，常伴有肝、脾、淋巴结肿大。成人Still病可 见于任何年龄阶段，女性稍多于男性，年轻病人居多，16～35岁多发，呈世界性分布。发病率和患病 率在不同人种中并不一致，有报道发病率低于1/10万，我国尚无这方面的报道。约34%的AOSD 可 自发缓解，24%呈间歇性发作，36%转为慢性。

**【病因和发病机制】**

成人Still病的病因和发病机制至今仍然不清楚。现有的研究证实，成人Still病病人存在细胞免 疫和体液免疫异常。现已发现单核-巨噬细胞活化是成人Still病发病的重要环节，活化的单核-巨噬 细胞生成大量的细胞因子，参与疾病的发生、发展。成人Still病活动期病人血清中存在高水平的IL- 1β、TNF- α、IFN- γ、IL-6、IL-18等细胞因子；IL-18和血清铁蛋白水平明显相关，可作为诊断疾病和判断 疾病活动度的指标之一；IL-18 和 TNF- α可为成人Still病治疗的靶点，已有针对性药物应用于临床 治疗。

虽然本病的发病机制不甚清楚，但从本质上来讲不是感染。从目前已有的研究来看，本病发病机 制是通过各种免疫活性细胞之间的相互作用、致炎细胞因子的刺激，引起体内无菌性炎症反应，产生 高热、关节肌肉疼痛等一系列症状，并且在后续病程中还能维持炎症的持续状态。

**【临床表现】**

1. 特征性症状 发热、皮疹、关节痛/关节炎是成人Still病最主要的临床症状和体征。发热是本 病最突出的症状，几乎见于所有病人，往往贯穿整个疾病过程。热型以持续性弛张热多见，体温最高 可达39~40℃,一 日内可有1~2次高峰，无需处理可自行恢复正常。也可呈现稽留热或不规则热型。 皮疹是本病另一常见临床表现，约85%的病人可出现橘红色斑疹或斑丘疹，也可为荨麻疹、结节性红 斑、紫癜，主要分布在四肢近端、颈部及躯干。皮疹多于高热时出现，热退消失，呈一过性，消退后不留 痕迹。关节痛/关节炎是本病另一主要症状，常与发热伴行，高热时加重，热退后减轻，任何关节均可 受累，常见累及关节为膝和腕关节，踝、肩、肘、近端指间关节、掌指关节、远端指间关节亦可受累。反 复受累的关节可逐渐出现侵袭性关节炎，导致受累关节强直、活动受限。

2. 其他症状 疾病早期，70%的病人可出现咽痛，发热时加重、热退缓解。可见咽部充血、咽后 壁淋巴滤泡增生及扁桃体肿大，但咽拭子培养阴性，抗生素治疗无效。淋巴结肿大、肝脾大、腹痛、胸 膜炎、心包积液、心肌炎、肺炎也可见于本病。神经系统病变、肾脏损害少见，少数严重病人可出现急 性肝衰竭、呼吸功能衰竭、充血性心力衰竭、弥散性血管内凝血及噬血细胞综合征等。

**【实验室检查】**

本病是异质性疾病，临床表现差异大、缺乏特异性，常难以与其他系统损害性疾病、感染性疾病等 相鉴别。需要借助相关检查排除其他疾病来帮助确诊。本病诊断缺乏特异性抗体，90%病人的实验 室检查中可出现以中性粒细胞增高为主的外周血白细胞总数增高，常波动在(10～20)×10°/L,部分 病人可达50×10°/L,可呈类白血病反应。半数病人血小板计数升高，可合并正细胞正色素性贫血。 骨髓粒细胞增生活跃，核左移，胞质中有中毒颗粒，但病原学培养为阴性。本病病人的急性炎症时相 反应物C 反应蛋白和血沉明显增高，血清铁蛋白有助于本病诊断，在疾病活动期显著增高，可作为疾

814 第八篇 风湿性疾病

病活动和检测治疗效果的指标。近年来有研究显示糖化铁蛋白在成人Still病中下降显著，可作为更 具特异性的诊断指标；有报道糖化铁蛋白下降结合血清铁蛋白升高诊断成人Still病的敏感性为 67%、特异性为84%。本病病人的免疫学检查、病原学培养常为阴性。

**【诊断】**

本病目前无特异诊断方法，主要依靠临床判断，并充分排除其他疾病方能作出正确诊断。如出现

不明原因发热、伴随发热的一过性皮疹、与发热相关的关节痛/关节炎、外周血以中性粒细胞增高为主 的白细胞显著增高、血清铁蛋白明显增高、自身抗体阴性、抗生素治疗无效而激素有效等情况，需警惕 存在本病的可能。

目前使用的诊断标准主要是日本标准(Yamaguci标准)、美国Cush标准及2002年Fautrel标准。其

中日本标准被认为诊断成人Still病准确性最好，敏感性为78.57%～96.2%,特异性为87.1%～92.1%。

**Yamaguchi** **标准：**

主要标准：发热≥39℃并持续1周以上；关节炎/关节痛持续2周以上；典型皮疹；白细胞≥10× 10°/L且80%以上为多形核白细胞。

次要标准：咽痛；淋巴结和(或)脾大；肝功能异常；类风湿因子和抗核抗体阴性。

排除标准：排除肿瘤性疾病、感染性疾病和其他风湿性疾病。

符合5条或5条以上(其中主要标准必备至少2条)可考虑诊断成人Still病。

Cush 标准：

必备条件：发热≥39℃;关节炎/关节痛；类风湿因子<1:80;抗核抗体<1:100。

另外具备以下2项：皮疹；血白细胞≥15×10°/L;胸膜炎/心包炎；肝大或脾大或淋巴结肿大。 Fautrel标准：

主要标准：发热≥39℃;关节痛； 一过性皮肤红斑；咽炎；多形核白细胞≥80%;糖基化铁蛋白 ≤20%。

次要标准：皮肤斑丘疹；血白细胞≥10×10°/L。

满足≥4项主要标准或3项主要标准+2项次要标准时考虑本病的诊断。

**【治疗与预后】**

治疗主要是针对发病机制中已经明确的参与疾病发生发展的细胞因子、致炎因子等。目前主要

的治疗药物为：非甾体抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂。非甾体抗炎药可首选用于轻型病人，约1/4 病人可缓解且预后良好，但应用过程中需警惕药物不良反应。糖皮质激素是本病治疗的首选药物，特 别是非甾体抗炎药治疗效果不佳者、减量复发者或伴随系统损害的病人。免疫抑制剂可有效协同糖 皮质激素控制病情，并有助于减少糖皮质激素的用药剂量，是有效减少激素相关不良反应的重要药 物。甲氨蝶呤已被证实对本病的控制和预防复发有效。另外，硫唑嘌呤、羟氯喹、环磷酰胺、环孢素等 也对本病有不同疗效。

对于严重的病人还可采用大剂量免疫球蛋白静脉注射、血浆置换、免疫吸附等方法封闭和清除体

内大量产生的细胞因子和异常免疫球蛋白，起到治疗作用。 TNF- α抑制剂、IL-1拮抗剂、IL-6 拮抗剂 可针对细胞因子靶向作用，应用于重症、难治、复发及疾病高活动度病人，能有效缓解临床症状。

本病过程多样化，多数病人预后良好。多数病人如果在发病第一年内接受诊治，可有效缓解不再

复发；少数病人可在缓解后复发，但大多复发症状较初发症状轻。少数病人呈现慢性疾病持续活动状

态，可逐渐出现关节畸形。发病时即伴随重要脏器损害的病人可出现脏器功能不全，甚至死亡。

(刘 毅)





**第五章系统性红斑狼疮**

【概述】

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成 并介导器官、组织损伤的自身免疫病，临床上常存在多系统受累表现，血清中存在以抗核抗体为代表 的多种自身抗体。 SLE 的患病率因人群而异，全球平均患病率为(12～39)/10万，北欧大约为40/10 万，黑种人患病率约为100/10万。我国患病率为(30.13～70.41)/10万，以女性多见，尤其是20～40 岁的育龄期女性。在全世界的种族中，汉族人SLE 发病率位居第二。通过早期诊断及综合性治疗，本 病的预后已较前明显改善。

**【病因】**

( 一 )遗传

1. 流行病学及家系调查 有资料表明SLE 病人第1代亲属中患SLE 者8倍于无SLE 病人家庭， 单卵双胎患SLE 者5～10倍于异卵双胎。临床上 SLE 病人的家族中也常有患其他结缔组织病的 亲属。

2. 易感基因 多年研究已证明SLE 是多基因相关疾病。有HLA-Ⅲ 类的C2 或 C4 缺失，HLA- Ⅱ 类的DR2、DR3 频率异常，推测多个基因在某种条件(环境)下相互作用改变了正常免疫耐受而致病。 SLE 的发病是很多易感基因异常的叠加效应。然而，现已发现的SLE 相关基因也只能解释约15%的 遗传可能性。

**(二)环境因素**

1. 阳光 紫外线使皮肤上皮细胞出现凋亡，新抗原暴露而成为自身抗原。

2. 药物、化学试剂一些药物可以使得DNA 甲基化程度降低，从而诱发药物相关的狼疮。

3. 微生物病原体等 也可诱发疾病。

(三)雌激素

女性患病率明显高于男性，在更年期前阶段为9:1,儿童及老人为3:1。

【发病机制及免疫异常】

SLE 的发病机制非常复杂，尚未完全阐明。目前认为主要是外来抗原(如病原体、药物等)引起人 体 B 细胞活化。易感者因免疫耐受减弱，B 细胞通过交叉反应与模拟自身组织组成成分的外来抗原 相结合，并将抗原提呈给T 细胞，使之活化，在T 细胞活化刺激下，B 细胞得以产生大量不同类型的自 身抗体，造成大量组织损伤。

1. 致病性自身抗体这类自身抗体的特性为：①以 IgG 型为主，与自身抗原有很高的亲和力，如 抗 DNA 抗体可与肾组织直接结合导致肾小球损伤；②抗血小板抗体及抗红细胞抗体导致血小板和红 细胞破坏，临床出现血小板减少和溶血性贫血；③抗SSA 抗体经胎盘进入胎儿心脏引起新生儿心脏传 导阻滞；④抗磷脂抗体引起抗磷脂综合征(血栓形成、血小板减少、习惯性自发性流产);⑤抗核糖体 抗体与神经精神狼疮相关。

2. 致病性免疫复合物 SLE 是一个免疫复合物病。免疫复合物(immune complexes,IC)由自身 抗体和相应自身抗原相结合而成，能够沉积在组织造成组织损伤。本病IC 增高的原因有：①机体清 除 IC 的机制异常；②IC形成过多(抗体量多);③因IC 的大小不当而不能被吞噬或排出。

3.T 细胞和NK 细胞功能失调 SLE 病人的CD8\*T 细胞和NK 细胞功能失调，不能产生抑制

**816**



第八篇 风湿性疾病

CD4\*T 细胞的作用，因此在CD4\*T 细胞的刺激下，B 细胞持续活化而产生自身抗体。 T 细胞的功能异 常导致新抗原不断出现，使自身免疫持续存在。

**【病理】**

主要病理改变为炎症反应和血管异常，可以出现在身体的任何器官。中小血管因IC 沉积或抗体 直接侵袭而出现管壁的炎症和坏死，继发的血栓使管腔变窄，导致局部组织缺血和功能障碍。受损器 官的特征性改变是：①苏木紫小体(细胞核受抗体作用变性为嗜酸性团块);②“洋葱皮样病变”,即小 动脉周围有显著向心性纤维增生，明显表现于脾中央动脉，以及心瓣膜的结缔组织反复发生纤维蛋白 样变性而形成赘生物。此外，心包、心肌、肺、神经系统等亦可出现上述基本病理变化。 SLE 肾脏受累 的病理表现详见第五篇第三章第一节狼疮肾炎。

**【临床表现】**

临床症状多样，早期症状往往不典型。

1. 全身表现大多数疾病活动期病人出现各种热型的发热，尤以低、中度热为常见。可有疲倦、 乏力、食欲缺乏、肌痛、体重下降等。

2. 皮肤与黏膜表现 80%的病人在病程中会出现皮疹，包括颧部呈蝶形分布的红斑、盘状红斑、 指掌部和甲周红斑、指端缺血、面部及躯干皮疹，其中以鼻梁和双颧颊部呈蝶形分布的红斑最具特征 性 。SLE 皮疹多无明显瘙痒。口腔及鼻黏膜无痛性溃疡和脱发(弥漫性或斑秃)较常见，常提示疾病 活动。

3. 浆膜炎 半数以上病人在急性发作期出现多发性浆膜炎，包括双侧中小量胸腔积液，中小量 心包积液。但狼疮肾炎合并肾病综合征引起的低蛋白血症，或SLE 合并心肌病变或肺动脉高压时，都 可出现胸腔和心包积液，这并非狼疮浆膜炎，在临床评估狼疮活动性时需仔细甄别。

4. 肌肉关节表现 关节痛是常见的症状之一，出现在指、腕、膝关节，伴红肿者少见。常出现对 称性多关节疼痛、肿。10%的病人因关节周围肌腱受损而出现Jaccoud关节病，其特点为可恢复的非 侵蚀性关节半脱位，可以维持正常关节功能，关节X 线检查多无关节骨破坏。可以出现肌痛和肌无 力，5%～10%出现肌炎。有小部分病人在病程中出现股骨头坏死，目前尚不能肯定是由于本病所致 或为糖皮质激素的不良反应之一。

5. 肾脏表现 27 .9%～70%的 SLE 病人在病程中会出现临床肾脏受累。中国SLE 病人中以肾 脏受累为首发表现的仅为25.8%。肾脏受累主要表现为蛋白尿、血尿、管型尿、水肿、高血压，乃至肾 衰竭。有平滑肌受累者可出现输尿管扩张和肾积水(详见第五篇第三章第一节狼疮性肾炎)。

6. 心血管表现 病人常出现心包炎，可为纤维蛋白性心包炎或渗出性心包炎，但发生心包填塞 者少见。可出现疣状心内膜炎(Libman-Sack心内膜炎),病理表现为瓣膜赘生物，与感染性心内膜炎 不同，其常见于二尖瓣后叶的心室侧，且并不引起心脏杂音性质的改变。通常疣状心内膜炎不引起临 床症状，但可以脱落引起栓塞，或并发感染性心内膜炎。约10%的病人有心肌损害，可有气促、心前 区不适、心律失常，严重者可发生心力衰竭导致死亡。可以有冠状动脉受累，表现为心绞痛和心电图 ST-T改变，甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎可能参与了发病外，长期使用糖皮质激素会加速 动脉粥样硬化的发生，抗磷脂抗体导致动脉血栓形成也参与其中。

7. 肺部表现 SLE 所引起的肺间质病变主要是急性、亚急性的磨玻璃样改变和慢性期的纤维 化，表现为活动后气促、干咳、低氧血症，肺功能检查常显示弥散功能下降。约2%的病人合并弥漫性 肺泡出血(DAH), 病情凶险，病死率高达50%以上。肺泡灌洗液或肺活检标本的肺泡腔中发现大量 充满含铁血黄素的巨噬细胞，或者肺泡灌洗液呈血性对于DAH 的诊断具有重要意义。肺动脉高压在 SLE 病人中并不少见，是SLE 预后不良的因素之一。其发病机制包括肺血管炎、肺小血管舒缩功能异 常、肺血栓栓塞和广泛肺间质病变。主要表现为进行性加重的干咳和活动后气短，超声心动图和右心 漂浮导管可帮助确定诊断。

**8.** **神经系统表现** 神经精神狼疮(neuropsychiatric lupus,NP-SLE)又称“狼疮脑病”,中枢神经系

第五章 系统性红斑狼疮 **817**

统和外周神经系统均可累及。中枢神经系统病变包括癫痫、狼疮性头痛、脑血管病变、无菌性脑膜炎、 脱髓鞘综合征、运动障碍、脊髓病、急性意识错乱、焦虑状态、认知功能减退、情绪障碍及精神病等。外 周神经系统受累可表现为吉兰-巴雷综合征、自主神经病、单神经病、重症肌无力、脑神经病变、神经丛 病及多发性神经病等。引起NP-SLE 的病理基础为脑局部血管炎的微血栓、来自 Libman-Sack心瓣膜 赘生物脱落的小栓子，或针对神经细胞的自身抗体、或并存抗磷脂综合征。腰穿脑脊液检查以及磁共 振等影像学检查对NP-SLE 诊断有帮助。

9. 消化系统表现 可表现为食欲减退、腹痛、呕吐、腹泻等，其中部分病人以上述症状为首发。 早期出现肝损伤与预后不良相关。少数病人可并发急腹症，如胰腺炎、肠坏死、肠梗阻，这些往往与 SLE 活动性相关。消化系统症状与肠壁和肠系膜血管炎有关。此外，SLE 还可出现失蛋白肠病和肝 脏病变，早期使用糖皮质激素后这些表现通常都会很快得到改善。

10. 血液系统表现 活动性SLE 中血红蛋白下降、白细胞和(或)血小板减少常见。其中10%属 于Coombs 试验阳性的溶血性贫血；血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨 核细胞成熟障碍有关。部分病人可有无痛性轻或中度淋巴结肿大。少数病人有脾大。

11. 抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome,APS) 可以出现在SLE 的活动期，其临床

表现为动脉和(或)静脉血栓形成、反复的自发流产、血小板减少，病人血清不止一次出现抗磷脂抗 体 。SLE 病人血清可以出现抗磷脂抗体，不一定是 APS,APS 出现在SLE 者为继发性APS (详见本篇 第六章)。

12. 干燥综合征 有约30%的SLE 病人有继发性干燥综合征并存，有唾液腺和泪腺功能不全 (详见本篇第八章)。

13. 眼部表现约15%病人有眼底病变，如视网膜出血、视网膜渗出、视盘水肿等，其原因是视网膜 血管炎。另外，血管炎可累及视神经，两者均影响视力，重者可在数日内致盲。早期治疗，多数可逆转。

【实验室和其他辅助检查】

( 一 ) 一 般检查

不同系统受累可出现相应的血、尿常规、肝、肾功能与影像学检查等异常。有狼疮脑病者常有脑 脊液压力及蛋白含量的升高，但细胞数、氯化物和葡萄糖水平多正常。

(二)自身抗体检查

病人血清中可以检测到多种自身抗体，可以是SLE 诊断的标记抗体、疾病活动性的指标，还可能 提示可能出现的临床亚型。常见的自身抗体依次为抗核抗体谱、抗磷脂抗体和抗组织细胞抗体。

1. 抗核抗体谱出现在SLE 的有抗核抗体(ANA)、 抗双链DNA(dsDNA) 抗体、抗可提取核抗原 (ENA) 抗体。

(1)ANA: 见于几乎所有的SLE 病人，由于特异性低，因此单纯的ANA 阳性不能作为SLE 与其他 结缔组织病的鉴别指标。

( 2 ) 抗dsDNA 抗体：是诊断SLE 的特异性抗体，为SLE 的标记抗体；多出现在SLE 的活动期，抗 dsDNA 抗体的滴度与疾病活动性密切相关，稳定期的病人如抗dsDNA 滴度增高，提示复发风险较高， 需要更加严密的监测。

( 3 ) 抗ENA 抗体谱：是一组临床意义不相同的抗体：①抗Sm 抗体：是诊断SLE 的标记抗体，特异 性99%,但敏感性仅25%,有助于早期和不典型病人的诊断或回顾性诊断。②抗RNP 抗体：阳性率 40%,对SLE 诊断特异性不高，往往与SLE 的雷诺现象和肺动脉高压相关。③抗SSA(Ro) 抗体：与 SLE 中出现光过敏、血管炎、皮损、白细胞减低、平滑肌受累、新生儿狼疮等相关。④抗SSB(La) 抗体： 与抗SSA 抗体相关联，与继发干燥综合征有关，但阳性率低于抗SSA(Ro) 抗体。⑤抗rRNP 抗体：往 往提示有NP-SLE 或其他重要内脏损害。

2. 抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗β₂-糖蛋白1(B₂GPI) 抗体、梅毒血清试验 假阳性等针对自身不同磷脂成分的自身抗体。结合其特异的临床表现可诊断是否合并有继发

第八篇 风湿性疾病

**818**

0℃记

性 APS.

3. 抗组织细胞抗体抗红细胞膜抗体，现以Coombs 试验测得。抗血小板相关抗体导致血小板 减少，抗神经元抗体多见于NP-SLE。

4. 其他部分病人血清可出现RF, 少数病人可出现抗中性粒细胞胞浆抗体。 ( 三 ) 补 体

目前常用的有总补体(CH50)、C3 和 C4 的检测。补体低下，尤其是 C3 低下常提示有SLE 活动。 C4 低下除表示SLE 活动性外，尚可能是SLE 易感性(C4 缺乏)的表现。

(四)病情活动度指标

除上述抗dsDNA 抗体、补体与SLE 病情活动度相关外，仍有许多指标变化提示狼疮活动，包括 CSF 变化、蛋白尿增多和炎症指标升高。后者包括红细胞沉降速度(ESR) 增快、血清C 反应蛋白 (CRP) 升高、血小板计数增加等。

(五)肾活检病理

对狼疮肾炎的诊断、治疗和预后估计均有价值，尤其对指导狼疮肾炎治疗有重要意义(详见第五 篇第三章第一节狼疮肾炎)。

**(** **六** **)** **X** **线及影像学检查**

有助于早期发现器官损害。如神经系统磁共振、CT 有助于发现和治疗脑部的梗死性或出血性病 灶；胸部高分辨CT 有助于发现早期的肺间质性病变。超声心动图对心包积液、心肌、心瓣膜病变、肺 动脉高压等有较高的敏感性而有助于早期诊断。

**【诊断与鉴别诊断】**

目前普遍采用美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的SLE 分类标准(表8-5-1)。该分类标准的11 项中，符合4项或4项以上者，在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后，可诊断为 SLE, 其敏感性和特 异性分别为95%和85%。2012年SLICC 对 SLE 的分类标准进行了修订，提高了诊断敏感性，有助于 SLE 的早期诊断。新标准在临床应用尚有待进一步广泛验证。

SLE 存在多系统受累，每种临床表现均须与相应的各系统疾病相鉴别。 SLE 可出现多种自身抗 体及不典型临床表现，尚须与其他结缔组织病和系统性血管炎等鉴别。有些药物如肼屈嗪等，如长期 服用可引起类似SLE 的表现(药物性狼疮),但极少有神经系统表现和肾炎，抗dsDNA 抗体、抗 Sm 抗 体阴性，血清补体常正常，可资鉴别。

**【病情判断】**

诊断明确后则要判定病人的病情严重程度及活动性，以便采取相应的治疗措施。 一般来说，可以 根据以下三方面来判定。

1.颊部红斑

2.盘状红斑

3 . 光过敏

4. 口腔溃疡

5.关节炎

6.浆膜炎

7. 肾脏病变

8.神经病变

9.血液学疾病 10.免疫学异常

11.抗核抗体

表8-5- 1美国风湿病学会(ACR)1997年推荐的SLE分类标准

固定红斑，扁平或高起，在两颧突出部位

片状高起于皮肤的红斑，黏附有角质脱屑和毛囊栓；陈旧病变可发生萎缩性瘢痕 对日光有明显的反应，引起皮疹，从病史中得知或医生观察到

经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡， 一般为无痛性

非侵蚀性关节炎，累及2个或更多的外周关节，有压痛、肿胀或积液

胸膜炎或心包炎

尿蛋白>0.5g/24h或+++,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)

癫痫发作或精神病，除外药物或已知的代谢紊乱

溶血性贫血，或白细胞减少，或淋巴细胞减少，或血小板减少

抗dsDNA抗体阳性，或抗Sm抗体阳性，或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮 抗凝物、或至少持续6个月的梅毒血清试验假阳性三者中具备一项阳性)

在任何时候和未用药物诱发“药物性狼疮”的情况下，抗核抗体滴度异常

第五章 系统性红斑狼疮 **819**

1. 疾病的活动性或急性发作 依据受累器官的部位和程度来进行判断。例如出现脑受累表明 病情严重；出现肾病变者，其严重性又高于仅有发热、皮疹者，有肾功能不全者较仅有蛋白尿的狼疮肾 炎为严重。狼疮危象是指急性的危及生命的重症SLE, 包括急进性狼疮肾炎、严重的中枢神经系统损 害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎、弥漫性肺

泡出血、严重狼疮性肝炎和严重的血管炎。

有多种标准可用于进行疾病活动度评估。现用的标准有SLEDAI、SLAM、SIS、BILAG 等。较为简 明实用的为SLEDAI, 内容见表8-5-2。根据病人前10天内是否出现上述症状进行计分，凡总分≥10

分者考虑疾病活动。

表8-5-2 系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **评分** | **表现** | **定义** |
| 8 | 抽搐 | 近期出现，除外代谢、感染、药物所导致者 |
| 8 | 精神病 | 由于严重的现实感知障碍导致正常活动能力改变，包括幻觉，思维无连贯 性、思维奔逸，思维内容贫乏、不合逻辑，行为异常、行动紊乱。需除外尿毒 症或药物所致者 |

8

器质性脑病综合征

智力改变如定向差，记忆力差，智能差。起病突然并有波动性，包括意识模

糊，注意力减退，不能持续注意周围环境，加上至少下述两项：知觉力异常， 语言不连贯，失眠，白天困倦，抑郁或亢奋，除外由于代谢、药物或感染引 起者

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 视觉障碍 | 狼疮视网膜病变：包括细胞状小体，视网膜出血，脉络膜出血或渗出性病变 视神经炎。除外由于高血压、药物或感染引起 |
| 8 | 脑神经病变 | 近期出现的运动性、感觉性脑神经病变 |
| Q | 狼疮性头痛 | 严重、持续的疼痛，可以是偏头痛，镇静止痛剂无效 |
| 8 | 脑血管意外 | 近期出现，除外动脉粥样硬化 |
|  | 血管炎 | 破溃、坏死，手指压痛性结节，甲床周围梗死、片状出血，或为活检或血管造 影证实之血管炎 |
| 4 | 关节炎 | 至少两个关节痛并有炎性体征，如压痛、肿胀或积液 |
| 4 | 肌炎 | 近端肌痛，无力并有肌酸激酶(CK)升高，肌电图改变或活检证实有肌炎 |
| 4 | 管型 | 红细胞管型，颗粒管型或混合管型 |
| 4 | 血尿 | >5个红细胞/高倍视野，除外其他原因 |
| 4 | 蛋白尿 | >0.5g/24h,近期出现或近期增加0.5g/24h以上 |
| 4 | 脓尿 | >5个白细胞/高倍视野，除外感染 |
| 2 | 皮疹 | 新出现或反复出现的炎性皮疹 |
| 2 | 脱发 | 新出现或反复出现的异常，斑片状或弥漫性脱发 |
| 2 | 黏膜溃疡 | 新出现或反复出现的口腔、鼻腔溃疡 |
| 2 | 胸膜炎 | 胸膜炎所致胸痛，并有摩擦音或积液或胸膜肥厚 |
| 2 | 心包炎 | 心包炎导致疼痛及心包摩擦音或积液(心电图或超声检查证实) |
| 2 | 低补体 | CH50,C3,C4下降，低于正常范围的低值 |
| 2 | 抗dsDNA升高 | Farr方法检测应>25%,或高于正常 |
| 1 | 发 热 | >38℃,除外感染 |
| 1 | 血小板减少 | <100×10⁹/L |
| 1 | 白细胞计数下降 | <3×10⁹/L,除外药物所致 |

**2.** **脏器功能状态和不可逆损伤** 随 着SLE 病情反复发作，造成的组织损伤不断积累叠加，同时 长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂引起的药物不良反应，均可导致不可逆的病变和脏器功能减退，其 程度决定了狼疮病人的远期预后。

第八篇 风湿性疾病

820

**3.** **并发症** 动脉粥样硬化、感染、高血压、糖尿病等往往使SLE 病情加重，预后更差。

**【治疗】**

SLE 目前尚不能根治，治疗要个体化，但经合理治疗后可以达到长期缓解。肾上腺皮质激素加免 疫抑制剂依然是主要的治疗方案。治疗原则是急性期积极用药物诱导缓解，尽快控制病情活动；病情 缓解后调整用药，并维持缓解治疗使其保持缓解状态，保护重要脏器功能并减少药物副作用。重视伴 发疾病的治疗，包括动脉粥样硬化、高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等的预防及治疗。对病人及 家属教育甚为重要。

(一)一般治疗

非药物治疗殊为重要，必须：①进行心理治疗，使病人对疾病树立乐观情绪；②急性活动期要卧床 休息，病情稳定的慢性病人可适当工作，但注意勿过劳；③及早发现和治疗感染；④避免使用可能诱发 狼疮的药物，如避孕药等；⑤避免强阳光暴晒和紫外线照射；⑥缓解期才可作防疫注射，但尽可能不用 活疫苗。

(二)对症治疗

对发热及关节痛者可辅以非甾体类抗炎药，对有高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等者应予相 应的治疗。对于SLE 神经精神症状可给予相应的降颅内压、抗癫痫、抗抑郁等治疗。

(三)药物治疗

1. 糖皮质激素(简称激素) 在诱导缓解期，根据病情泼尼松剂量为每日0.5～1mg/kg,病情稳 定后2周或6周后缓慢减量。如果病情允许，以<10mg/d 泼尼松的小剂量长期维持。在出现狼疮危 象者应进行激素冲击治疗，即甲泼尼龙500～1000mg,静脉滴注每天1次，连用3～5天为1疗程。如 病情需要，1～2周后可重复使用，这样能较快控制病情活动，达到诱导缓解的目的。

2. 免疫抑制剂 大多数SLE 病人，尤其是在病情活动时需选用免疫抑制剂联合治疗，加用免 疫抑制剂有利于更好地控制 SLE 活动，保护重要脏器功能，减少复发，以及减少长期激素的需要量 和副作用。在有重要脏器受累的SLE 病人中，诱导缓解期建议首选CTX 或 MMF 治疗，如无明显副 作用，建议至少应用6个月以上。在维持治疗中，可根据病情选择1～2种免疫抑制剂长期维持。 目前认为羟氯喹应作为SLE 的背景治疗，可在诱导缓解和维持治疗中长期应用。常用免疫抑制剂 见表8-5-3。

**表8-5-3** **常见免疫抑制剂用法及副作用**

**免疫抑制剂名称** 用 法 **副** **作** **用**

0.4g,每周1次；或0.5～1.0g/ 胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、诱发感染、肝功能损

环磷酰胺(CTX)

m²,每3~4周1次；口服剂量为 害、性腺抑制、致畸、出血性膀胱炎、远期致癌性

每日1～2mg/kg

每日1.5～2g 胃肠道反应、骨髓抑制、感染、致畸

吗替麦考酚酯(MMF) 环孢素(CsA)

他克莫司(FK506)

甲氨蝶呤(MTX)

硫唑嘌呤(AZA) 来氟米特(LEF)

羟氯喹(HCQ)

雷公藤多苷

每日3～5mg/kg 胃肠道反应、多毛、肝肾功能损伤、高血压、高尿酸血 症、高血钾

每日2～6mg 高血压、胃肠道反应、高尿酸血症、肝肾功能损伤、高 血钾

10～15mg,每周1次 胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制， 偶见肺纤维化

每日50～100mg 骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害

每日10～20mg 腹泻、肝功能损害、皮疹、WBC下降、脱发、致畸

0. 1~0.2g,每日2次 眼底病变、胃肠道反应，神经系统症状、偶有肝功能 损害

20mg,每日2次或3次 性腺抑制、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、 皮损

2 记

第五章 系统性红斑狼疮

**821**

3. 其他药物治疗 在病情危重或治疗困难病例，可根据临床情况选择静脉注射大剂量免疫球蛋 白(IVIG)、 血浆置换、造血干细胞或间充质干细胞移植等。另外，近年来生物制剂也逐渐应用于SLE 的治疗，目前用于临床和临床试验治疗SLE 的生物制剂主要有贝利木单抗(belimumab,一种抗-BAFF 抗体)和利妥昔单抗(rituximab,一种抗CD20 单抗)。

4. 合并抗磷脂综合征的治疗 需根据抗磷脂抗体滴度和临床情况，应用阿司匹林或华法林抗血 小板、抗凝治疗。对于反复血栓病人，可能需长期或终身抗凝。

**【SLE与妊娠】**

病情处于缓解期达半年以上者、没有中枢神经系统、肾脏或其他脏器严重损害、口服泼尼松剂量 低于15mg/d 的病人， 一般能安全地妊娠，并分娩出正常婴儿。非缓解期的SLE 病人容易出现流产、早 产和死胎，发生率约30%,故应避孕。大多数免疫抑制剂在妊娠前3个月至妊娠期应用均可能影响胎 儿的生长发育，故必须停用半年以上方能妊娠。但目前认为羟氯喹和硫唑嘌呤、钙调蛋白酶抑制剂 (如环孢素、他克莫司)对妊娠影响相对较小，尤其是羟氯喹可全程使用。妊娠可诱发SLE 活动，特别 在妊娠早期和产后6个月内。有习惯性流产病史或抗磷脂抗体阳性者，妊娠时应服阿司匹林，或根据 病情应用低分子量肝素治疗。激素通过胎盘时被灭活(但是地塞米松和倍他米松例外),孕晚期应用 对胎儿影响小，妊娠时及产后可按病情需要给予激素治疗。应用免疫抑制剂及大剂量激素者产后避 免哺乳。

**【预后】**

随着早期诊断方法的增多和SLE 治疗水平的提高，SLE 的预后已明显改善。目前，SLE 病人的生 存期已从20世纪50年代50%的4年生存率提高至80%的15年生存率；10年存活率也已达90%以 上。急性期病人的死亡原因主要是SLE 造成的多脏器严重损害和感染，尤其是伴有严重神经精神性 狼疮、肺动脉高压和急进性狼疮肾炎者；慢性肾功能不全和药物(尤其是长期使用大剂量激素)的不 良反应，冠状动脉粥样硬化性心脏病等，是SLE 远期死亡的主要原因。

随着现代免疫学的研究深入，大样本SLE 病人队列长期随访资料不断完善，新型治疗药物不断涌 现，病人教育和管理策略的加强，SLE 病人的预后必将进一步改善。

(曾小峰)







**第六章抗磷脂综合征**

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APS)是一种以反复动、静脉血栓形成、习惯性流产、血 小板减少以及抗磷脂抗体持续中高滴度阳性为主要特征的非炎症性自身免疫性疾病，多见于年轻 人，男女发病比率为1:9,女性中位年龄为30岁。 APS 病人血中检出抗磷脂抗体是诊断APS 的必 要条件。临床上最常用的抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗β₂GPI 抗体及梅毒血清 假阳性。

**【病因和发病机制】**

病因尚不明确，可能与遗传、感染等因素有关，部分病人继发于其他弥漫性结缔组织疾病。自身 抗体的产生和存在是本病发生发展的主要基础。抗磷脂抗体诱发血栓形成及凝血的机制可能为：

1. 抗磷脂抗体影响血管内皮细胞和血小板功能 抗磷脂抗体可选择性地抑制血管内皮细胞合 成和释放PGI₂,介导内皮细胞上的黏附分子受体与组织因子表达，与血小板磷脂结合后激活血小板， 使其释放血栓素 A₂ 促使血小板聚集，同时致使血管收缩，血流缓慢，导致血栓形成。

2. 促进磷脂依赖性凝血过程的发生 抗磷脂抗体与血小板和血管内皮细胞膜上带负电荷的磷 脂相互作用形成免疫复合物，使血小板和血管内皮细胞膜受损，在磷脂膜上形成FXa-Va-Ca²\*- 磷脂 凝血酶原复合物，从而激活凝血酶原，启动凝血过程。

3. 对抗凝物质的影响抗磷脂抗体与蛋白共辅因子β₂糖蛋白1(β₂ GPI)相互作用，干扰β₂GPI 与 激活的内皮细胞和血小板内层胞膜的负电荷磷脂结合，抑制其抗凝作用；抗磷脂抗体使蛋白C 活化受阻， 导致蛋白C 的抗凝功能和促进纤维蛋白溶解功能缺陷，使血液处于高凝状态；抗磷脂抗体可引起继发性抗 凝血酶Ⅲ活性缺失；诱发血管内皮细胞释放血管性假性血友病因子抗原，促进血栓形成，诱导纤溶抑制。

导致病态妊娠的机制可能为：①抗磷脂抗体与胎盘抗凝蛋白结合，抑制X 因子和凝血酶原活化， 抑制磷脂依赖的VI、IV和X 因子活化，使胎盘的局部抗凝能力下降，导致胎盘血栓形成及自发流产。 ②抗磷脂抗体通过减少合体细胞的融合，影响绒毛滋养层的生长成熟。③可能与植入前胚胎直接作 用，阻碍胚胎植入导致流产。

另外，抗磷脂抗体与红细胞膜结合可引起Coombs 试验阳性的溶血性贫血；与血小板磷脂结合直

接破坏血小板等。

【临床表现】

APS 的临床症状主要分以下两方面：

1. 病态妊娠 以自发性流产和死胎最常见。

习惯性流产和宫内死胎是APS 的主要特征之一。可发生于妊娠的任何阶段，以妊娠4～9月最 多。病态妊娠的危险性随着抗磷脂抗体滴度增高而增加，高滴度IgG 型抗磷脂抗体(特别是IgG₂ 亚 型)对妊娠危险性最大。胎盘活检提示胎盘滋养层变薄，绒毛血管明显减少，胎盘血管血栓形成和胎 盘梗死，主要病理改变包括血栓形成、急性粥样硬化、合胞体血管膜数目增加和微动脉闭塞。母体胎 盘螺旋动脉常有显著病变：血管内膜增生、管壁纤维蛋白样物质沉积、泡沫细胞浸润。

2. 血栓形成本病血管内血栓形成可发生于所有大、中、小动脉和静脉；血栓可反复发生，既可 单一发生也可泛发；受累血管病理不同于血管炎，表现为血栓形成，但无炎症现象；静脉血栓形成以深 静脉血栓形成为主，以下肢深静脉血栓和肺栓塞最常见，还可见于上腔静脉、下腔静脉、肝静脉、视网 膜和颅内静脉窦血栓形成。动脉栓塞可引起脑卒中或短暂性脑缺血发作。微血管受累可表现为肾衰

第六章 抗磷脂综合征 **823**

竭和皮肤梗死。本病血栓性病变多种多样，少数病人可能同时或在1周之内出现多部位(≥3个部 位)血栓形成，累及脑、肾、肝或心脏等重要脏器，出现多器官功能衰竭而死亡，形成灾难性血管闭塞， 称之为恶性APS(catastrophic antiphospholipid syndrome,CAPS)。

**【实验室检查】**

常规检查可见血小板减少、中性粒细胞减少、溶血性贫血、Fisher-Evans综合征；特异性检查指标

包括如下几项；

**1.** **抗心磷脂抗体** 是目前最常检测的指标，ELISA检测的抗心磷脂抗体对诊断APS 的敏感性较

高，特异度较低，常作为筛选试验。鉴于血栓和流产复发的高风险以及抗心磷脂抗体对临床治疗的指 导意义，英国血液学会建议将筛查范围扩大至下列情况：系统性红斑狼疮、低龄(<50岁)卒中或外周 动脉栓塞病人、连续≥3次习惯性流产者、无明显原因静脉血栓病人或者存在其他危险因素但静脉血 栓反复发作者、只有过2次流产史或≥3次不连续流产史病人、孕中/晚期内正常胎儿不明原因死亡 者、怀疑APS 的早期、严重子痫前期或严重胎盘功能不全者。

**2.** **狼疮抗凝物** 对诊断本病有较高的特异性。

**3.** **抗** **β₂** **GPI** **抗体** 与血栓相关性强，假阳性低，是临床更可靠的实验室诊断依据。

4. 部分病人可见抗核抗体、抗dsDNA 抗体、抗ENA 抗体阳性。

5. 血浆同型半胱氨酸升高与血栓形成有关；此外，对于有血栓形成者应检测蛋白C、蛋 白S、抗凝

血酶Ⅲ和因子V Leiden 突变等。

另外，组织病理学检查对确认非炎症性血管闭塞有帮助。

**【诊断】**

**1.** **诊断** 抗磷脂综合征的诊断同时需要依靠临床表现和实验室检查。既往曾使用1998年日本 Sapporo初步分类标准，2006年悉尼APS 分类标准对血栓和病态妊娠的临床表现进行定义，提高了该 标准的诊断特异性。根据2006年悉尼APS 分类标准(表8-6-1),至少满足一条临床标准和一条实验 室标准方可诊断。

**表** **8** **-** **6** **-** **1** **抗** **磷** **脂** **综** **合** **征** **的** **分** **类** **标** **准**

|  |
| --- |
| ·**临床标准**  1. 血栓形成  ● 任何器官/组织发生的1次或1次以上动、静脉或者小血管血栓形成(浅表静脉血栓不做诊断指标);必须有 血栓形成的客观证据(如影像学、组织病理学等);组织病理学如有血栓形成，血栓部位的血管壁必须没有血 管炎表现。  2.病态妊娠  ● 1次或多次无法解释的胎龄≥10周形态学正常的胎儿死亡；必须经超声检查或对胎儿直接体检表明胎儿形 态学正常；  ● 在妊娠34周以前，因重度子痫或者重度子痫前期或者严重的胎盘功能不全所致的一次或多次形态正常的 新生儿早产；  ● 连续3次或3次以上无法解释的胎龄<10周的自然流产，需除外母亲生殖系统解剖异常或激素水平异常， 或 因 母 亲 或 父 亲 染 色 体 异 常 等 因 素 所 致 。 |
| · **实验室标准** |
| 1. 血浆中LA 阳性：需按照国际LAS/磷脂依赖性抗体研究组制定的血栓和止血指南进行检测。  2. 采用标准化的以心磷脂为抗原的ELISA法检测血清或者血浆中抗心磷脂抗体(aCL):lgG/lgM 型中高效价 抗体阳性(>40IgG磷脂单位或IgM磷脂单位，或效价大于正常人效价分布99百分点)  3. 采用标准化的以纯化的β₂CPI为抗原的ELISA法检测血清或者血浆抗β₂GPI抗体：lgG/lgM型阳性(效价 大于正常人效价分布的99百分点)  注：上述检测均要求间隔12周以上，至少2次或者2次以上阳性，如果aPL结果阳性与临床表现之间间隔<12 周 ， 或 者 间 隔 超 过 5 年 ， 则 不 能 诊 断 |

2. 鉴别诊断 APS 的鉴别诊断主要依据不同的临床表现加以鉴别。多种获得性或者遗传因素 亦可导致妊娠丢失和(或)血栓栓塞性疾病。

**824** 第八篇 风湿性疾病

静脉栓塞需要与遗传性或者获得性凝血功能异常(如蛋白C、蛋白S、V Leiden 因子缺乏)、抗凝血 酶缺陷症、恶性肿瘤和骨髓增殖性疾病、肾病综合征等鉴别。

动脉栓塞需要与动脉粥样硬化、栓塞事件、心房纤颤、心房黏液瘤、感染性心内膜炎、脂肪栓塞、血 栓性血小板减少性紫癜及系统性血管炎等鉴别。

同时或者先后出现动脉和静脉栓塞时，需要与肝素诱导性血小板减少症、低纤维蛋白原血症或者 纤维蛋白原活化因子缺乏症、同型半胱氨酸血症、骨髓增殖性疾病、真性红细胞增多症、阵发性睡眠性 血红蛋白尿、华氏巨球蛋白血症、镰状细胞病、系统性血管炎及反常栓塞等疾病鉴别。

【治疗与预后】

1. 治疗目的和原则 APS 的治疗目的主要包括预防血栓形成和避免妊娠失败。治疗应做到个 体化，即根据病人的不同临床表现、病情严重程度和对治疗药物的反应等制订恰当的治疗方案。治疗 方法包括：抗凝、糖皮质激素、免疫抑制剂及对症支持治疗。充分抗凝是治疗APS 的关键。 一般情况 下激素和免疫抑制剂在APS 病人无需使用，但当合并严重血小板减少、溶血性贫血或发生灾难性抗磷 脂综合征或有严重神经系统损害，尤其是继发SLE 等其他弥漫性结缔组织病时可以使用。

2. 预防血栓形成 主要应用抗凝和抗血小板药物预防APS 病人的血栓形成。肝素通过增强抗 凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力，加速凝血酶失活，增强蛋白C 的活性，刺激血管内皮细胞释放抗凝物质 和纤溶物质，抑制血小板黏附聚集等途径发挥抗凝作用。华法林是长期抗凝治疗时最广泛应用的药 物，是治疗aPL 导致血栓形成的基础用药。阿司匹林通过抑制血小板聚集阻止血栓形成，但小剂量阿 司匹林不能有效预防血栓再发。

对于血清aPL 持续阳性但未发生血栓事件的APS 病人，应避免导致高凝的因素，如口服避孕药 等。可考虑口服小剂量阿司匹林。对于无症状的aPL 阳性SLE 病人，除小剂量阿司匹林外，可加用羟 氯喹预防血栓形成。

对于已经发生血栓的病人应给予正规抗凝治疗，并预防再次血栓形成。由于APS 血栓复发率高，

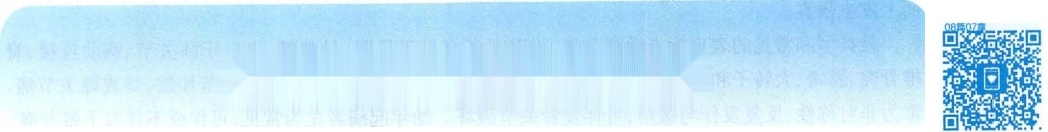
因此需要终身抗凝。

3. 妊娠处理 根据临床情况的轻重以及既往有无血栓和病态妊娠史，选用小剂量阿司匹林、普 通肝素或者低分子量肝素、或者阿司匹林联合肝素治疗，上述方案治疗失败者，再次妊娠时可加用静 脉输注丙种免疫球蛋白。所有病人在产后6周内均需继续使用阿司匹林和低分子量肝素，有血栓病 史者产后需重新恢复华法林抗凝治疗。通过合理的治疗，超过70%的APS 妊娠妇女可以顺利分娩。

**4.** **恶性APS** 本病常骤然起病，病情凶险。治疗主张抗凝并同时使用大剂量糖皮质激素，必要 时联合血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白，也有使用抗CD20 单抗治疗的报道。

( 刘 毅)





**第七章** **脊柱关节炎**

脊柱关节炎(spondyloarthritis,SpA)过去曾称血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropa- thy),是一类以累及脊柱、关节韧带和肌腱为主要表现的慢性炎症性风湿病的总称，我国患病率为1% 左右。最典型的疾病是强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)。 其 他SpA 疾病包括反应性关节炎 (reactive arthritis,ReA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)、炎症性肠病关节炎(inflammatory bowel disease arthritis,IBDA)、幼年脊柱关节炎(juvenile-onset spondyloarthritis)及未分化脊柱关节炎(undif- ferentiated spondylarthritis,USpA)。不同形式的SpA 具有多种共同的临床特征：①最突出的特征是中 轴关节(尤其是骶髂关节)炎症；②炎症性外周关节炎常累及下肢关节，并为不对称性；③常见指/趾 炎(香肠指/趾)和附着点炎(韧带或肌腱的骨骼附着处炎症);④与HLA-B27 密切关联；⑤阳性家族 史；⑥皮肤和生殖器病变、眼和肠道炎症、与先前或持续性感染性疾病相关。

**第一节** **强直性脊柱炎**

AS 是 SpA 常见的临床类型，以中轴关节受累为主，可伴发关节外表现，严重者可发生脊柱强直和

畸形。我国患病率0.25%左右。

**【流行病学】**

约90%的病人HLA-B27 阳性，而亚洲普通人群HLA-B27 阳性率仅4%～8%,提示本病与HLA- B27 高度相关。家族聚集患病现象较常见。

**【病因和发病机制】**

本病是遗传和环境因素共同作用引发的多基因遗传病，其中主要易感基因是 HLA-B27, 迄今已发 现210种以上的 HLA-B27 亚型，其中HLA-B2704、B2705 等是AS 的易感单倍体型。在MHC 区和非 MHC 区域还存在AS 的其他易感基因。 AS 可能还与泌尿生殖道沙眼衣原体、志贺菌、沙门菌和结肠 耶尔森菌等某些肠道病原菌感染有关，这些病原体激发了机体炎症和免疫应答，造成组织损伤而参与 疾病的发生和发展。

**【病理】**

附着点病(炎)指肌腱、韧带和关节囊等附着于骨关节部位的非特异性炎症、纤维化乃至骨化，为 本病基本病变。骶髂关节是本病最早累及的部位，病理表现为滑膜炎，软骨变性、破坏，软骨下骨板破 坏以及炎症细胞浸润等。反复的炎症可导致附着点侵蚀、附近骨髓炎症、水肿乃至受累部位新骨形 成、关节间隙消失。典型晚期表现为椎体方形变、韧带钙化、脊柱呈“竹节样”变等。

葡萄膜炎和虹膜炎不少见，主动脉根炎和心肌及传导系统病变较少见。骨折一般认为是继发性 病变。

**【临床表现)**

多数起病缓慢而隐匿。男女比率约1:1,男性病情较重。发病年龄多在20~30岁。16岁以前发 病者称幼年型AS, 晚发型常指40岁以后发病者，且临床表现常不典型。

**1.** **症状** 首发症状常为下腰背痛伴晨僵，也可表现为单侧、双侧或交替性臀部、腹股沟向下肢放 射的酸痛等。症状在夜间休息或久坐时较重，活动后可以减轻。对非甾体抗炎药反应良好。 一般持 续大于3个月。晚期可有腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减低。随着病情进展，整个脊柱常自下

**826**



第八篇 风湿性疾病

而上发生强直。

最典型和常见的表现为炎性腰背痛，附着点炎多见于足跟、足掌部，也见于膝关节、胸肋连接、脊 椎骨突、骼嵴、大转子和坐骨结节等部位。部分病人首发症状可以是下肢大关节如髋、膝或踝关节痛 常为非对称性、反复发作与缓解，可伴发骨关节破坏。幼年起病者尤为常见，可伴或不伴有下腰背痛。

关节外症状：30%左右的病人可出现反复发作的葡萄膜炎或虹膜炎。1%～33%的病人可出现升 主动脉根部扩张和主动脉瓣病变以及心传导系统异常；少见的有肾功能异常、上肺间质性肺炎、下肢 麻木、感觉异常及肌肉萎缩和淀粉样变等。晚期病例常伴骨密度下降甚至严重骨质疏松，易发生脆性 骨折。

**2.** **体征** 常见体征为骶髂关节压痛，脊柱前屈、后伸、侧弯和转动受限，胸廓活动度减低，枕墙 距>0等。

**【实验室和影像学检查】**

**(一)实验室检查**

无特异性实验室检查指标。 RF 阴性，活动期可有血沉和 C 反应蛋白升高。90%左右的病人 HLA-B27 阳性。

**(二)影像学检查**

放射学骶髂关节炎是诊断的关键。

**1.** **常规X** **线片** 临床常规拍摄骨盆正位像，除观察骶髂关节外，还便于了解髋关节、坐骨、耻骨 联合等部位的病变。全脊柱尤其腰椎是脊柱最早受累的部位，主要观察有无韧带钙化、脊柱有无“竹 节样”变、椎体方形变以及椎小关节和脊柱生理曲度改变等。

可根据骶髂关节普通X 线的特征性影像学表现情况分为5个等级：0级：正常；1级：疑似改变；2 级：轻微异常，局部小区域出现侵蚀或硬化，关节间隙宽度无改变；3级：明显异常，中度或晚期骶髂关 节炎，伴有侵蚀、硬化征象、增宽、狭窄或部分关节强直；4级：严重异常，完全性关节强直。根据这些 分级标准，如果影像学检查发现双侧分级至少为2级，或者单侧分级至少为3级，则认为病人的影像 学骶髂关节炎证据为阳性。

2.CT 检查 CT 分辨率高，层面无干扰，能发现骶髂关节轻微的变化，有利于早期诊断，对于常 规X 线难以确诊的病例，有利于明确诊断。

**3.MRI** **检查** 骶髂关节和脊柱MRI 检查能显示关节和骨髓的水肿、脂肪变性等急慢性炎症改 变，以及周围韧带硬化、骨赘形成、骨质破坏、关节强直等结构改变。因此能比CT 更早发现骶髂关 节炎。

**【诊断与鉴别诊断】**

1. 诊断 常用1984年修订的纽约标准：

(1)临床标准：①腰痛、晨僵3个月以上，活动改善，休息无改善；②腰椎额状面和矢状面活动受 限；③胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人。

(2)放射学标准(骶髂关节炎分级同纽约标准):双侧≥Ⅱ级或单侧Ⅲ-IV级骶骼关节炎。

(3)诊断：①肯定AS:符合放射学标准和1项(及以上)临床标准者；②可能AS:符合3项临床标 准，或符合放射学标准而不伴任何临床标准者。

**2.** **鉴别诊断** 慢性腰痛和僵硬是十分常见的临床症状，各年龄段均可发生，多种原因，如外伤、 脊柱侧凸、骨折、感染、骨质疏松和肿瘤等均可引起，应加以鉴别。对青壮年来说，椎间盘病和腰肌劳 损或外伤较为多见。要注意病史的询问和炎性背痛与机械性痛的鉴别。以外周关节炎为首发症状者 应与RA 和 OA 等疾病鉴别，可行RF、HLA-B27以及有关影像学等检查。

**【治疗】**

2011年国际脊柱关节炎专家评估协会(ASAS)/ 欧洲抗风湿联盟(EULAR) 建议的总体原则是：

① AS是一种多种临床表现并具有潜在严重后果的疾病，需要在风湿科医生协调下作多学科联合治

第七章 脊柱关节炎

疗；②AS 的主要治疗目标是通过控制症状和炎症来最大限度地提高生活质量，避免远期关节畸形，保 持社交能力；③AS 的治疗目的是在医生和病人共同决策下对病人进行最好的照顾；④同时兼顾药物 和非药物治疗。

**1.** **非药物治疗** AS 的非药物治疗基础是病人教育和规律的锻炼及物理治疗，锻炼尤其针对脊 柱、胸廓、髋关节活动等锻炼更为有效。晚期病人还需注意正确的立、坐、卧姿势；睡硬板床、低枕，避 免过度负重和剧烈运动。

**2.** **药物治疗** 非甾体抗炎药(NSAIDs)和抗TNF 拮抗剂是治疗AS病人的一线用药；没有足够证 据证实DMARDs 包括柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤对AS 中轴疾病有效；对急性眼葡萄膜炎、肌肉关节的炎 症可考虑局部直接注射糖皮质激素，循证医学证据不支持全身应用糖皮质激素治疗中轴关节病变；植 物药的疗效值得研究和试用。

外科治疗：对于髋关节病变导致难治性疼痛或关节残疾及有放射学证据的结构破坏，无论年龄多 大都应该考虑全髋关节置换术。对有严重残疾畸形的病人可以考虑脊柱矫形术。发生急性脊柱骨折 的AS 病人应该进行脊柱手术治疗。

2016年起，AS 的规范治疗指南中纳入了中轴型脊柱关节炎(axial spondyloarthritis,axSpA)(详见 下述)。

**【预后】**

本病一般不影响寿命，但可影响病人的正常生活和工作，甚至致残。及时、正确的治疗可降低发 生严重脊柱和关节畸形的风险。髋关节受累、HLA-B27 阳性，持续的血沉、C 反应蛋白增高和幼年起 病等常是预后不良的相关因素。近年来认为吸烟也是AS 预后不良的因素之一。

**第二节** **脊柱关节炎**

【分类和诊断】

AS、反应性关节炎、PsA等已有分类标准。然而，这些标准不利于早期诊断。2009年及2011年 ASAS 先后提出了新的脊柱关节炎分类，即分为中轴型 SpA 和外周型SpA 两类，核心内容如下：

**1.** **中轴型SpA** **分类标准** 对于腰背痛至少持续3个月，发病年龄小于45岁的病人，若符合以下 任何一条标准，即可诊断为脊柱关节炎：①影像学提示骶髂关节炎且伴至少有1项SpA 的临床特征； ② HLA-B27 阳性伴至少2项其他SpA 临床特征。

SpA 临床特征包括：①炎性腰背痛；②关节炎：指曾经或目前存在由医生确诊的急性滑膜炎；③附 着点炎：指曾经或目前存在跟腱插入部位或足底筋膜的自发疼痛或压痛；④由眼科医师确诊的前葡萄 膜炎；⑤曾经或目前由医生确诊的指(趾)炎；⑥银屑病：指曾经或目前由医生确诊的银屑病；⑦曾经 或目前由医生确诊的克罗恩病或溃疡性结肠炎；⑧对NSAIDs 药物反应良好：指服用足够剂量的 NSAIDs 药物24～48小时后，腰背痛缓解或消失；⑨有 SpA 家族史，直系或2级亲属中患有AS、银屑 病、葡萄膜炎、反应性关节炎或炎症性肠病等；⑩HLA-B27 阳性：经过标准的实验室技术检测阳性；C 反应蛋白升高。

有关影像学提示骶髂关节炎仅需符合下述的任何一条：①X 线可见的骶髂关节炎，符合1984年 修订的纽约标准双侧2～4级病变，单侧3~4级病变；②MRI 提示的活动性(急性)骶髂关节炎，即明 确的骨髓水肿及骨炎。

按2009年重新定义的炎性腰背痛筛选标准，下述5项中满足4项者即可诊断为炎性腰背痛： ① 腰背痛发生于40岁以前；②隐匿性发作；③运动后可改善；④休息后无缓解；⑤夜间痛，起床后可 缓解。

2. 外周型SpA 分类标准该标准覆盖了无影像学表现和有影像学表现的临床类型，其敏感性 和特异性分别达79.5%和83.3%。外周型SpA 的分类标准描述如下：对于目前无炎性背痛，仅存在

**827**



**828** 第八篇 风湿性疾病

外周症状的病人，出现有关节炎、肌腱端炎或指(趾)炎中任一项时，加上如下其中一种情况就可作出 分类：

(1)加上以下任一项SpA 临床特征：①葡萄膜炎；②银屑病；③克罗恩病/溃疡性结肠炎；④前驱 感染；⑤HLA-B27 阳性；⑥影像学提示骶骼关节炎。

(2)加上以下至少2项其他SpA 临床特征：①关节炎；②肌腱端炎；③指(趾)炎；④炎性背痛既往 史；⑤SpA 家族史。

**【治疗】**

病人教育是争取良好预后的关键，近年来强调要戒烟。有关药物治疗，2016年ASAS 对中轴型 SpA 者强调：

**1.NSAIDs** 是治疗有疼痛和晨僵的axSpA 病人的一线用药；病情活动、有临床症状的病人需要

NSAIDs 持续治疗，有禁忌证和(或)不能耐受的病人，可以考虑应用如对乙酰氨基酚和阿片类药物等 镇痛药。

**2.** **TNF** **抑制剂** 符合2009年ASAS 的 axSpA 分类标准病人可适用。目前推荐在至少经2种 NSAIDs足量治疗2～4周疗效不佳的病人可以使用该类药物。

3. DMARDs 对外周关节受累病人，需使用一种DMARDs 药物规律治疗，优选柳氮磺吡啶；至 少要使用12周。

2012年，由国际ASAS 组织提出脊柱关节炎(spondyloarthritis,SpA)的一般治疗目标以及达标治 疗(treat to target,T2T)策略，2017年更新后强调T2T 的6条首要原则、11 条达标治疗。具体推荐 如下：

首要原则是：①通过评估疾病活动度并据此调整治疗的达标治疗可以改善预后；②治疗目标必须 基于病人和风湿病专家的共同决策；③通过评估疾病活动度并据此调整治疗的达标治疗可以改善预 后；④SpA 和 PsA 是多系统受累的疾病；肌肉骨骼和关节外表现的治疗应该由风湿病专家和其他专家 (如皮肤病专家、胃肠专家，眼科专家)按需协调；⑤SpA 或 PsA 病人治疗目标为通过控制症状和体征、 阻断结构损伤、保留正常功能、避免药物毒性以及使并发症最少化，达到最佳的与健康相关的生存质 量和社会参与；⑥消除炎症对于达到这些目标很重要。

达标治疗的推荐是：①治疗目标应该是肌肉骨骼[关节炎、指(趾)炎、肌腱端炎、中轴疾病]和关 节外表现的临床缓解/不活动的疾病状态；②治疗目标应该基于疾病当前的临床表现而个体化；确定 达到目标所需时间时应该考虑到治疗方式对目标的影响；③疾病的临床缓解/不活动定义为不存在与 疾病活动显著相关的临床和实验室检查证据；④低/极低的疾病活动可以作为替代治疗目标；⑤疾病 活动度评估应该基于临床症状和体征以及急性期反应物；⑥临床中应该做到通过对肌肉骨骼的疾病 活动度评估以及皮肤和(或)其他相关的关节外表现的评估来确定治疗目标并且指导治疗决策；⑦中 轴型SpA 优选 ASDAS 作为评估工具，而PsA 则应该考虑DAPSA 或 MDA 来确定目标；⑧目标和疾病 活动度评估的选择应该要考虑到并发症、病人因素和药物相关风险；⑨除了临床和实验室评估，临床 治疗中也可以考虑影像学结果；⑩目标一旦达到，理论上应在疾病全过程保持； ⑪应适当告知病人参 与到治疗目标以及达到目标计划所使用策略的风险和获益的讨论中来。

(古洁若)





**第八章** **干燥综合征**



干燥综合征是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体、B 淋巴细胞异常增殖、组织淋巴细胞浸润 为特征的弥漫性结缔组织病。临床上主要表现为干燥性角结膜炎和口腔干燥症，还可累及内脏器官。 本病分为原发性和继发性两类，后者指继发于另一诊断明确的结缔组织病或其他疾病者。本章主要 讲述原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome,pSS)。

**【流行病学】**

据估测我国pSS 的患病率为0.29%~0.77%,老年人的患病率为2%～4.8%。女性多见，男女比 为1:9~1:10。任何年龄均可发病；好发年龄为30～60岁，是一种较常见的风湿性疾病。

**【病因和发病机制】**

pSS 的确切病因和发病机制不明。遗传、感染、环境等多因素参与发病。研究显示HLA-DRB1 \* 0301、DQA1 \*0501、DQB1\* 0201单倍体型与pSS 发病易感的相关性最强；易感人群在感染某些病毒 如EB 病毒后，可以诱发自身免疫反应。外周血T 细胞减少、B 细胞过度增殖是pSS 病人免疫异常的 最突出特点。异常增殖的B 细胞分化为浆细胞，产生大量免疫球蛋白及自身抗体，尤其是抗SSA 和 SSB 抗体。除自身免疫反应外，pSS还伴有明显的炎症过程，通过多种细胞因子和炎症介质造成组织 损伤，尤其在外分泌腺体。

**【病理】**

本病主要累及外分泌腺体，以唾液腺和泪腺为代表，表现为腺体导管扩张、狭窄及腺体间质大量 淋巴细胞浸润、小唾液腺上皮细胞破坏和萎缩。类似病变还可出现在其他外分泌腺体，如皮肤、呼吸 道、胃肠道和阴道黏膜，以及肾小管、胆小管、胰腺导管等具外分泌腺体功能的内脏器官。

**【临床表现】**

起病多隐匿，临床表现多样，主要与被破坏腺体的外分泌功能减退有关。

(一)局部表现

1. 口腔干燥症 唾液腺病变可引起下述症状：①口干：近80%的病人主诉口干，严重者需频频饮 水，进食固体食物需以水送下。②猖獗性龋齿：牙齿逐渐变黑，继而小片脱落，最终只留残根，是本病 的特征之一。③唾液腺炎：以腮腺受累最常见，约50%的病人有间歇性腮腺肿痛，累及单侧或双侧， 可自行消退，持续肿大者应警惕恶性淋巴瘤的可能。少数病人有颌下腺、舌下腺肿大。④舌：表现为 舌痛，舌面干、裂、潮红，舌乳头萎缩，呈“镜面舌”样改变。

2. 干燥性角结膜炎 因泪液分泌减少而出现眼干涩、异物感、磨砂感、少泪等症状，部分病人可 因泪腺肿大表现为眼睑肿胀，角膜干燥严重者可致角膜溃疡，但穿孔失明者少见。

(二)系统表现

可出现全身症状，如乏力、低热等，约2/3的病人出现其他外分泌腺体和系统损害。

1. 皮肤黏膜约1/4的病人出现皮疹，特征性的为高出皮面的紫癜样皮疹，多见于下肢，为米粒 大小、边界清楚的丘疹，压之不褪色，分批出现，反复发作者可遗留色素沉着，与高球蛋白、冷球蛋白血 症有关。还可有荨麻疹样皮疹、结节红斑等。

2. 肌肉骨骼约80%的病人有关节痛，其中10%者有关节肿，多不严重，多数可自行缓解，发生 关节破坏者极少；有些病人的关节表现和类风湿关节炎非常相似。3%～14%的病人有肌炎表现。

3. 肾30%～50%的病人有肾损害，主要累及远端肾小管，表现为因肾小管酸中毒引起的周期

830



第八篇 风湿性疾病

性低钾性麻痹，严重者出现肾钙化、肾结石、肾性尿崩症及肾性骨病。近端肾小管损害较少见。部分 病人肾小球损害较明显，可能与淀粉样变、免疫复合物沉积、药物不良反应等有关。

4. 呼吸系统 上、下呼吸系统均可受累，表现为鼻干、干燥性咽喉炎、干燥性气管/支气管炎，引

起干咳，小气道受累者可出现呼吸困难。部分病人胸部影像学上表现为肺大疱、间质性肺炎等， 一些 病人可发展为呼吸衰竭，少数病人会出现肺动脉高压。

5. 消化系统 因黏膜层外分泌腺体破坏出现食管黏膜萎缩、萎缩性胃炎、慢性腹泻等非特异症 状。肝脏损害见于约20%的病人，临床上可无相关症状，部分病人并发免疫性肝病，以原发性胆汁性 胆管炎多见。部分病人出现亚临床胰腺炎，导致慢性胰腺炎者亦非罕见。

6. 神经系统 周围和中枢神经系统均可累及，以周围神经损害多见。可出现感觉、运动神经异 常，偏瘫，横断性脊髓炎等，亦有无菌性脑膜炎、视神经脊髓炎和多发性硬化的报道。

**7.** **血液系统** 可出现白细胞减少和(或)血小板减少。 pSS 病人发生淋巴瘤的危险较普通人群

高近40倍，多为大B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤。持续腮腺肿大、新近出现的白细胞减少、贫血、单 克隆球蛋白、原有自身抗体消失提示可能发展为淋巴瘤。

8. 甲状腺疾病 近45%的病人出现甲状腺功能异常，约20%的病人同时伴有自身免疫性甲状 腺炎的表现。

**【实验室和其他检查】**

**(一)血、尿常规及其他常规检查**

20%的病人出现贫血，多为正细胞正色素型，16%的病人出现白细胞减低，13%的病人出现血小

板减少。通过氯化铵负荷试验可发现约50%的病人有亚临床肾小管酸中毒。60%～70%病人血沉增 快、C 反应蛋白增高。

**(二)自身抗体**

80%以上的病人ANA 阳性，抗SSA、抗 SSB 抗体阳性率分别为70%和40%,前者对诊断的敏感性

高，后者特异性较强。抗U1RNP 抗体、抗着丝点抗体(ACA) 的阳性率均为5%～10%;43%的病人类风 湿因子(RF) 阳性，约20%的病人抗心磷脂抗体(ACL) 阳性。 一些病人中能够检测到抗α-fodrin抗体，α- fodrin是一种唾液腺特异蛋白；近来发现pSS 病人中存在抗毒覃碱受体3(M3) 抗体，可能与口眼干有关。

**(三)高球蛋白血症**

以 IgG 升高为主，为多克隆性，少数病人出现巨球蛋白血症。

**(四)其他检查**

**1.** **干燥性角结膜炎检测**

(1)Schirer 试验：将5mm×35mm 长的滤纸一端折成直角，消毒后放入结膜囊内，滤纸浸湿长度 正常为15mm/5min,≤5mm/5min 则为阳性。

(2)泪膜破裂时间(BUT 试验):<10秒为阳性。

(3)眼部染色：即OSS(ocular staining score,OSS)染色评分，采用角膜荧光素染色和结膜丽丝胺绿

染色进行综合评分。将每眼眼表分为3部分，即鼻侧结膜、角膜和颞侧结膜。其中鼻侧和题侧结膜按 照睑裂区结膜着染点的数量评分(表8-8-1),OSS 评分≥3分即为阳性。 OSS 受试者在试验前不能使 用滴眼液，5年内未行角膜手术或眼睑整容手术。

**2.口干燥症相关检查**

(1)唾液流率：将中空导管相连的小吸盘以负压吸附于单侧腮腺导管开口处，收集唾液分泌量。 未经刺激唾液流量>0.5ml/min 为正常，≤0.1ml/min 为阳性。

(2)腮腺造影：腮腺导管不规则、狭窄或扩张，碘液淤积于腺体末端呈葡萄状或雪花状。

(3)涎腺放射性核素扫描：观察”"Tc 化合物的摄取、浓缩和排泄。

**3.** **唇腺活检** 凡淋巴细胞聚集≥50个即为1个灶，每4mm²唾液腺组织中有≥1个灶，则为组织

病理学检查阳性，可作为诊断依据。其他如腺体萎缩、导管扩张、其他炎症细胞浸润等非特异表现不

第八章 干燥综合征 **831**

能作为诊断依据。

**表8-8-1** **OSS眼染色评分标准**

|  |  |
| --- | --- |
| **角膜染色** | **结膜染色** |

染色剂

0.5%荧光素钠溶液

1%丽丝胺绿溶液

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | 评分标准 | 分数 | 着染点数量 | 分数 | 着染点数量 | |  | 0分 | 0 | 0分 | 0～9 | |  | 1分 | 1～5 | 1分 | 10～32 | |  | 2分 | 6～30 | 2分 | 33～100 | |  | 3分  +1分  +1分  +1分 | >30  着染点融合成片  着染点出现在瞳孔区 出现丝状角膜炎 | 3分 | >100个 | |

注：①OSS评分=鼻侧结膜评分+角膜评分+颞侧结膜评分；②鼻侧、颞侧结膜染色最高评分各为3,角膜最高评分为6,因此 角膜和鼻、颞侧结膜染色评分最高为12;③双眼分别评分，评分结果不相加

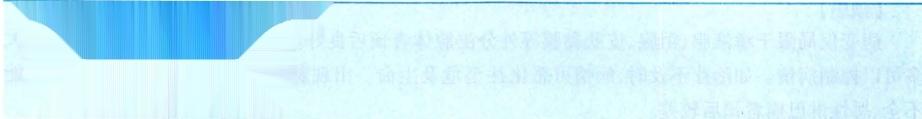
**【诊断与鉴别诊断】**

诊断有赖于干燥性角结膜炎和口干燥症检测、血清抗SSA 和(或)抗SSB 抗体阳性、唇腺组织病 理学检查有灶性淋巴细胞浸润。后两项特异性较强。

**(** **一** **)** **诊** **断** **标** **准**

2002年修订的pSS 国际分类标准被普遍采用(表8-8-2),其敏感性为89.5%,特异性为97.8%。 但必须除外头、颈、面部放疗史，丙型肝炎病毒感染，艾滋病，淋巴瘤，结节病，移植物抗宿主病，抗乙酰 胆碱药物的使用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)及IgG4 相关疾病。

**表8-8-2** **2002年干燥综合征国际分类/诊断标准**



**I** **口腔症状：3项中有1项或1项以上**

1.每日感口干持续3个月以上

2. 成年后腮腺反复或持续肿大

3. 吞咽干性食物时需用水帮助

**Ⅱ** **眼部症状：3项中有1项或1项以上**

1.每日感到不能忍受的眼干持续3个月以上

2. 有反复的沙子进眼或砂磨感觉

3. 每日需用人工泪液3次或3次以上

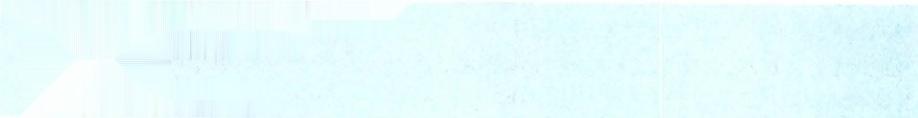


**Ⅲ** **眼部体征：下述检查任1项或1项以上阳性**

1.Schirmer试验(+)(≤5mm/5min)

2. 角膜染色(+)(≥4 van Bijsterveld计分法)

**IV** **组织学检查：下唇腺病理示淋巴细胞灶≥1个(每4mm²组织**)



**V** **唾液腺受损：下述检查任1项或1项以上阳性**

1. 唾液流率(+)(≤1.5ml/15min)

2. 腮腺造影(+)

3. 唾液腺放射性核素检查(+)

**VI自身抗体：抗SSA** **或抗** **SSB(+)** **(双扩散法)**

1. 原发性干燥综合征无任何潜在疾病的情况下，符合下述任1条则可诊断：

a. 符合上述4条或4条以上，但必须含有条目IV(组织学检查)和(或)条目V (自身抗体)

b. 条目Ⅲ、IV、V、VI4条中任3条阳性

2. 继发性干燥综合征病人有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合表8-8-2I 和Ⅱ中任1条，同时符合条 目Ⅲ、IV、V中任2条

**(** **二** **)** **鉴** **别** **诊** **断**

**1.** **系统性红斑狼疮**

好发于青年女性，常伴发热、面部蝶形红斑、口腔溃疡、脱发、关节肿痛，血



**832** 第八篇 风湿性疾病

尿、蛋白尿常见，血清学检查有特征性的抗dsDNA 抗体、抗Sm 抗体和低补体血症；出现明显口眼干症 状、肾小管酸中毒者少见。

2. 类风湿关节炎 以对称性多关节肿痛、晨僵为突出特点，除类风湿因子阳性外，还会检测到特 异性较高的抗CCP 抗体，关节病变是进展性的，X 线检查能看到关节破坏，晚期可出现特征性的关节 畸形；而pSS病人的关节症状远不如类风湿关节炎明显和严重，极少有关节破坏、畸形和功能受限。

3. 其他原因引起的口眼干 老年性腺体功能下降、糖尿病或药物所致，可通过病史来鉴别。

4. 丙型肝炎病毒感染 可以引起口干、眼干症状， 一些病人会出现下肢紫癜和血清冷球蛋白，易 与pSS 混淆。但血清抗丙型肝炎抗体阳性、抗SSA/SSB 抗体阴性可鉴别。

5.IgG4 相关疾病 是一组以血清IgG4水平升高和组织中出现表达IgG4 的浆细胞为特征的疾 病，临床上表现为泪腺、腮腺肿大，还可出现自身免疫性胰腺炎、原发性硬化性胆管炎、腹膜后纤维 化等。

**【治疗】**

尚无根治方法。没有内脏损害者以替代和对症治疗为主，有内脏损害者则需进行免疫抑制治疗。

1. 局部治疗 减轻口干很困难，应停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物，保持口腔清洁， 减少龋齿和口腔继发感染。替代品如人工泪液、人工唾液和凝胶等可减轻局部症状。 M, 受体激动剂 毛果芸香碱可用于改善口眼干症状。

2. 系统治疗 对出现关节炎、肺间质病变、肝、肾及神经等唾液腺外表现的病人，应根据病情严 重程度予糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗。

3. 对症处理 纠正急性低钾血症以静脉补钾为主，平稳后改口服钾盐片，有的病人需终身服用， 以防低血钾再次发生。非甾体抗炎药对肌肉、关节疼痛有一定疗效。

4. 生物制剂 抗 CD20 单克隆抗体可以抑制B 细胞生成，可能成为有效的治疗药物。

**【预后】**

病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤黏膜等外分泌腺体者预后良好。有内脏损害者经恰当治疗后大 多可以控制病情。如治疗不及时，病情可恶化甚至危及生命。出现肺纤维化、中枢神经病变、肾功能 不全、恶性淋巴瘤者预后较差。

(田新平)





累及中等大小血管的系统性血管炎：结节性多动脉炎、川崎病 累及小血管的系统性血管炎：

ANCA 相关血管炎

原发性中枢神经系统血管炎 孤立性主动脉炎



**第九章** **原发性血管炎**

**第一节** **概** **论**

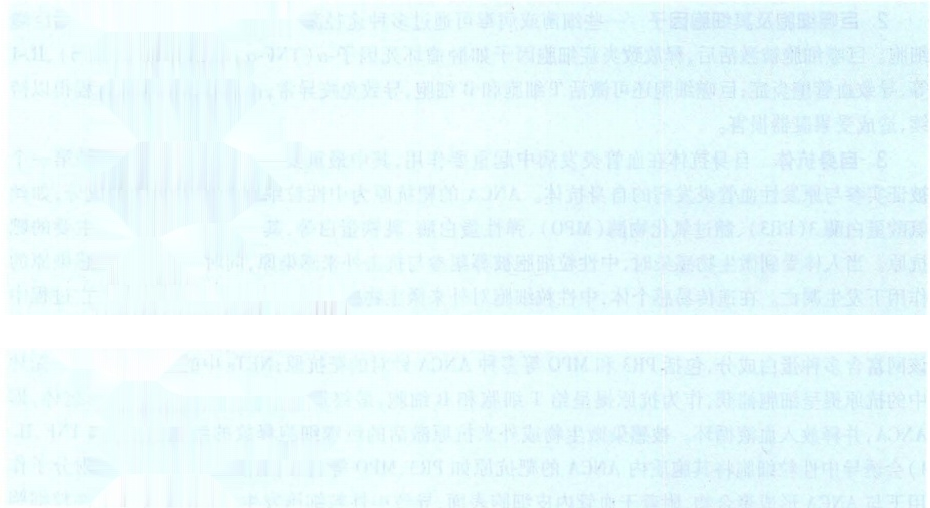
血管炎(vasculitis)是指在病理上以血管壁炎症为特征的一组炎性自身免疫性疾病，分为原发性 和继发性。原发性血管炎是指不合并有另一种已明确疾病的系统性血管炎，继发性血管炎是指继发 于另一确诊疾病的血管炎，如感染、肿瘤、弥漫性结缔组织病等。

**【分类】**

2012年Chapel Hill会议根据主要受累血管的大小对血管炎进行了命名和分类，见表8-9-1。

表 8 - 9**-1** **2** **0** **1** **2年C** **h** **a** **p** **e** **l** **H** **i** **l** **l会** **议** **制** **定** **的** **血** **管** **炎** **分** **类**

累及大血管的系统性血管炎：大动脉炎、巨细胞动脉炎



显微镜下多血管炎

肉芽肿性多血管炎

嗜酸性肉芽肿性多血管炎

免疫复合物性小血管炎

抗肾小球基底膜病

冷球蛋白性血管炎

IgA 血 管 炎

低补体血症性荨麻疹性血管炎

累及血管大小可变的系统性血管炎：贝赫切特病、科根综合征

单器官血管炎

皮肤白细胞破碎性血管炎

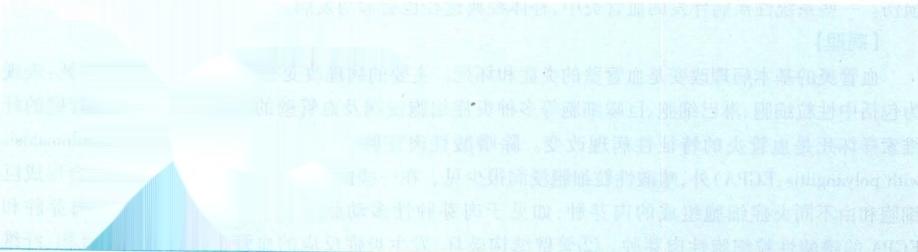
皮肤动脉炎

与系统性疾病相关的血管炎

红斑狼疮相关血管炎

类风湿关节炎相关血管炎

结节病相关血管炎



与可能病因相关的血管炎

丙肝病毒相关冷球蛋白血症性血管炎

乙肝病毒相关血管炎

梅毒相关主动脉炎

血清病相关免疫复合物性血管炎

药物相关免疫复合物性血管炎

药物相关ANCA 相关血管炎

肿瘤相关血管炎

**834**



第八篇 风湿性疾病

**【病因和发病机制】**

**(** **一** **)病因**

尚不完全清楚。 一般认为与遗传、感染和环境因素有关。研究发现，HLA-DRB1\*01、HLA-DRB1 \*04与巨细胞动脉炎易感性相关；HLA-DRB52\*01 与大动脉炎易感性相关；HLA-DP、DQ 基因与抗中 性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)相关血管炎的易感性相关；病毒感染也 与血管炎的发病相关，如10%的结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa,PAN)病人伴有乙型肝炎病毒感 染；80%混合型冷球蛋白血症病人同时伴有丙型肝炎病毒感染；另外人类免疫缺陷病毒(HIV) 及巨细 胞病毒(CMV) 感染者亦可出现血管炎的表现。结核分枝杆菌感染与大血管炎如大动脉炎和白塞病 的发病相关；60%～70%的肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangitis,GPA)病人是金黄色葡 萄球菌和大肠埃希菌的带菌者；川崎病的发生可能与金黄色葡萄球菌和链球菌感染有关。另外， 一些 药物，如丙硫氧嘧啶、肼屈嗪和可卡因等也能通过诱导ANCA 的产生而引起血管炎。

**(二)发病机制**

发病机制不清，但可能与遗传、感染、固有免疫系统和获得性免疫系统异常有关。遗传易感者，在 微生物、毒素或药物等因素的触发下，引起针对这些外来抗原或物质的异常免疫应答，损伤血管壁，导 致血管炎。中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞以及它们各自分泌的细胞因子、自身抗体与补 体都参与了发病。

1. 感染 外来感染原对血管的直接损害在发病中起一定作用。

2. 巨噬细胞及其细胞因子 一些细菌或病毒可通过多种途径激活固有免疫系统，其中包括巨噬 细胞。巨噬细胞被激活后，释放致炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α(TNF- α)和白介素-6(IL-6)、IL-1 等，导致血管壁炎症；巨噬细胞还可激活T 细胞和B 细胞，导致免疫异常，使血管壁的炎症过程得以持 续，造成受累脏器损害。

3. 自身抗体 自身抗体在血管炎发病中起重要作用，其中最重要的是ANCA。ANCA 是第一个 被证实参与原发性血管炎发病的自身抗体。 ANCA 的靶抗原为中性粒细胞胞质内的多种成分，如丝 氨酸蛋白酶3(PR3)、 髓过氧化物酶(MPO)、 弹性蛋白酶、乳铁蛋白等，其中PR3 和 MPO 是主要的靶 抗原。当人体受到微生物感染时，中性粒细胞被募集参与抗击外来感染原，同时也会在外来感染原的 作用下发生凋亡。在遗传易感个体，中性粒细胞对外来微生物感染的应答出现异常，其在凋亡过程中 释放出一种富含染色质的网状结构，称为中性粒细胞细胞外捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)。 该网富含多种蛋白成分，包括PR3 和 MPO 等多种ANCA 针对的靶抗原；NETs 中的这些蛋白会被循环 中的抗原提呈细胞捕获，作为抗原提呈给T 细胞和B 细胞，最终形成针对这些抗原成分的抗体，即 ANCA, 并释放入血液循环。被感染微生物或外来抗原激活的巨噬细胞释放的细胞因子(如TNF、IL- 1)会诱导中性粒细胞将其胞质内ANCA 的靶抗原如PR3、MPO 等转移到细胞膜表面，在黏附分子作 用下与ANCA 形成聚合物，附着于血管内皮细胞表面，导致中性粒细胞发生“呼吸爆发”,中性粒细胞 脱颗粒、释放反应性氧分子、蛋白溶解酶等，使局部血管壁受到损害，引发血管炎。

**4.** **补体系统** 补体系统是固有免疫反应的重要组成部分。在ANCA 相关血管炎中，受到感染原 攻击的中性粒细胞可以激活补体替代途经，释放其中的一些成分，如C5a 片段，造成血管与组织脏器 损伤。 一些系统性疾病伴发的血管炎中，补体经典途径也会参与发病。

**【病理】**

血管炎的基本病理改变是血管壁的炎症和坏死。主要的病理改变有：①血管壁炎症与坏死：表现 为包括中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞浸润及血管壁的纤维素样坏死，血管壁的纤 维素样坏死是血管炎的特征性病理改变。除嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA)外，嗜酸性粒细胞浸润很少见。在一些血管炎中，浸润的炎症细胞还会形成巨 细胞和由不同炎症细胞组成的肉芽肿，如见于肉芽肿性多动脉炎(CPA) 的淋巴细胞性肉芽肿和 EGPA 的嗜酸性粒细胞性肉芽肿。②管壁结构破坏：发生炎症反应的血管壁会出现胶原沉积、纤维

第九章 原发性血管炎 **835**

化，血管壁增厚、管腔狭窄，可继发血栓形成。血管壁的炎症还会造成弹力纤维和平滑肌受损，形成动 脉瘤和血管扩张，这种病变见于累及肌性动脉的血管炎。在一个血管炎病人中，可以存在一种以上的 血管病理改变，即使在同一受累的血管，其病变也常呈节段性。

**【诊断】**

血管炎诊断较困难，需根据临床表现、实验室检查、病理活检及影像学资料等综合判断，以确定血 管炎的类型及病变范围。

**(一)临床表现**

血管炎的临床表现主要取决于受累血管的类型、大小以及受累的器官，因此临床表现复杂多样， 且无特异性。常见的临床表现包括炎症引起的全身症状以及血管病变所在器官的炎症、缺血改变和 功能异常。全身症状有乏力、发热、关节及肌肉疼痛、体重减轻等，脏器受累的表现依累及器官不同而 变化多端，如皮肤受累会出现多种皮疹；肺受累出现咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难；肾脏受累出现蛋白 尿、血尿、高血压及肾功能不全；神经系统受累病人会出现头痛、眩晕、意识状态改变、脑卒中、周围神 经病变等。

恶性肿瘤、感染性心内膜炎、肌纤维发育不良、动脉粥样硬化和非血管炎性栓塞(抗磷脂综合征、 弥散性血管内凝血、胆固醇栓塞及肿瘤性栓塞)等疾病可模拟系统性血管炎的临床表现，要注意加以 鉴别。

**(二)实验室检查**

多数病人会出现血白细胞、血小板计数升高、慢性病性贫血；在疾病活动期可出现血沉、C 反应蛋 白升高；肾脏受累者可以出现血尿、蛋白尿和红细胞管型、血肌酐水平升高等。

(三)特殊检查

1.ANCA 有两种测定 ANCA 的方法， 一为间接免疫荧光法，另一为酶联免疫吸附试验

(ELISA)。 如在间接免疫荧光检查中，中性粒细胞胞质呈荧光阳性则称为c-ANCA 阳性，如中性粒细 胞的细胞核周围呈荧光阳性，则为p-ANCA 阳性。 c-ANCA 阳性者在用ELISA 法测定时若呈PR3 抗体 阳性，即PR3-ANCA 阳性；p-ANCA 阳性者在ELISA 法测定时若呈MPO 抗体阳性，即MPO-ANCA 阳 性。ANCA 与小血管炎相关，如c-ANCA 与 GPA 相关，p-ANCA 与 MPA 和 EGPA 相关等。在大、中血 管炎中ANCA 极少阳性。因此将GPA、MPA、EGPA 统称为ANCA 相关血管炎。

2.AECA AECA是近年来在血管炎病人中发现的一种新抗体，在部分大动脉炎、川崎病和贝赫 切特病中可以呈阳性，亦可见于多种非血管炎性疾病和感染等疾病，因此对血管炎诊断的敏感性和特 异性不高。

3. 病理 活检是确诊血管炎的“金标准”。血管壁炎症细胞浸润、纤维素样坏死、肉芽肿形成、管 腔狭窄、闭塞、血栓形成等都支持血管炎的诊断；而血管壁的纤维素样坏死是特征性的病理改变。然 而，由于血管炎的病理改变可呈节段性，因此组织活检未见到血管壁炎症亦不能排除血管炎的诊断。

4. 血管造影是诊断大、中血管炎的重要依据，也是了解病变范围最确切、可靠的方法。可以表 现为血管壁增厚、管腔狭窄和血管扩张，甚至血管瘤形成，少数患者可见血栓形成。

5. 血管彩色多普勒超声检查是非创伤性检查，宜于检查较大的、较浅表的血管管壁、管腔和狭 窄状况，且有助于在病程中进行随诊、比较。但其准确性不如血管造影，且与检查者的经验有关。

6.CT 血管CT 不仅可以观察到受累血管管壁和管腔情况，还能够观察到病变累及的范围，可

以取代血管造影，作为诊断大、中血管炎的依据。

7.MRI 血管MRI 不仅可以观察大血管的管壁与管腔情况，还可以反映管壁是否存在活动炎

症，对大血管炎的诊断和病情判断很有价值。

**【治疗原则)**

一般来说血管炎都是进展性的，不经治疗会引起不可逆的脏器损害，因此血管炎的诊治原则是早 期诊断、早期治疗。糖皮质激素是血管炎的基础治疗药物，其剂量及用法因病变部位与严重程度而

836



第八篇 风湿性疾病

异。凡有肾、肺、神经系统、心脏及其他重要脏器受累者，除糖皮质激素外，还应及早加用免疫抑制剂。 免疫抑制剂中最常用的为环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX),疗效明确，但不良反应多且严重，在应用 过程中必须密切监测病人的血常规、肝功能、性腺功能等。其他常用免疫抑制剂有硫唑嘌呤、甲氨蝶 呤、吗替麦考酚酯、钙调蛋白酶抑制剂如环孢素、他克莫司等。有急进性肾、肺部损害和病情危重者可 进行血浆置换、免疫吸附、静脉注射大剂量免疫球蛋白等治疗。近年来，TNF- α拮抗剂对一些类型的 系统性血管炎有一定的疗效，但还有待进一步的研究来证实。利妥昔单抗(rituximab)在 ANCA 相关 血管炎治疗中被证实有较好疗效。

**【预后]**

血管炎的预后与受累血管的大小、种类、部位有关，系统性血管炎的整体预后较差。重要器官的 小动脉或微动脉受累者预后差，死亡率高。早期诊治、及时治疗是改善预后的关键。

**第二节** **大** **动** **脉** **炎**

大动脉炎(Takayasu arteritis,TA)是指累及主动脉及其一级分支的慢性、肉芽肿性全层动脉炎，导致 受累动脉狭窄或闭塞，少数也可引起动脉扩张或动脉瘤，造成所供血器官缺血，曾称为无脉症、高安病等。 TA 的发病率为(0.4~2.6)/10万人，好发于亚洲、中东地区，据估计日本的发病率为40/10万人，而欧美 的发病率为(4.7~8)/10万人，男女发病率之比为1:(8～9),因此，又被称为“东方美女病”。发病年龄 多为5~45岁，约90%病人在30岁以内发病。本病病因未明，与遗传因素(如HLA-B\*52 ·01 单倍体 型)、感染(结核分枝杆菌、肺炎衣原体、疱疹病毒等)和性激素有关。

**【发病机制】**

外来抗原通过大动脉的滋养血管进入动脉壁外层，通过3种途径触发自身免疫应答：①抗原诱导 NK 细胞和CD8\*T 细胞活化，产生大量穿孔素和细胞因子如TNF- α和 IL-6等致炎性细胞因子；②树突 细胞将外来抗原提呈给CD4\*T 细胞，产生IFN- γ,吸引巨噬细胞至炎症部位，释放TNF- α和 IL-6等致 炎性细胞因子；③在外来抗原的作用下，T、B细胞相互作用，导致TNF- α和 IL-6等致炎性细胞因子释 放。TNF- α和IL-6不仅可以使炎症反应过程持续存在，TNF- α还可以介导肉芽肿形成、吸引更多的炎 症细胞参与炎症过程的放大和持续；IL-6还可以刺激Th17 通路，参与炎症反应。

**【病理】**

病理改变可分为三期：第一期为急性期，炎症始于位于动脉中、外膜交界的滋养血管，逐渐累及外 膜、中膜与内膜。受累动脉管壁出现炎症细胞浸润、片状坏死、形成巨细胞肉芽肿，中膜弹力纤维断 裂、平滑肌消失；内膜出现反应性纤维化和基质成分增加。第二期为慢性期，表现为管壁膜纤维化，可 见瘢痕形成、血管增生，伴有散在的炎症反应。第三期为瘢痕期，出现动脉壁全层纤维化、管壁增厚， 造成血管狭窄、闭塞；偶合并血栓形成；也可因弹力纤维断裂、平滑肌损伤严重，导致管壁变薄、血管扩 张，最终形成动脉瘤。

**【临床表现】**

临床表现分二期，第一期又称为“无脉前期”或“全身期”,以炎症表现为主，典型的表现为发热、 全身不适、盗汗、关节痛、厌食、体重下降，偶有口腔溃疡和结节红斑等；可出现血管受累的表现，如颈 部血管疼痛或压痛、背痛；此期因临床表现不特异，漏诊率极高；但非常仔细的查体会在病人颈部、腹 部或背部听到血管杂音。第二期为“无脉期”,以组织器官缺血表现为主。受累血管不同，引起的临 床表现亦有所不同。目前被广泛认可的是Numano 提出的TA 血管分型，共5型：① I 型：累及主动脉 弓发出的三支病变，颈动脉和椎动脉狭窄引起头部不同程度缺血，表现为头痛、头晕、视物模糊、视力 下降、咀嚼无力、颈痛等，少数病人可以出现脑卒中；锁骨下动脉或腋动脉受累可造成上肢缺血，引起 上肢无力、间歇性跛行、发凉、酸痛、麻木等。体格检查时这些受累血管可出现压痛；颈动脉、桡动脉、 肱动脉搏动减弱或消失，在颈部和锁骨下窝可闻及血管杂音。②Ⅱ型：累及升、降主动脉及主动脉弓

第九章 原发性血管炎

的三个分支，其临床表现与I 型相似；部分病人会出现背痛，背部听诊可闻及血管杂音。③Ⅲ型：累及 降主动脉与双侧肾动脉，临床上主要表现为顽固的高血压，少数病人腹主动脉的分支及下肢动脉也有 可能受累，出现腹痛、下肢间歇跛行；体格检查可于背部、腹部闻及血管杂音，下肢血压低于上肢血压。 ④IV型：仅累及腹主动脉及双肾动脉，临床表现与Ⅲ型相似，但背部不能闻及杂音。⑤V 型：累及主动 脉全程及其一级分支，可以出现所有前述表现。

大动脉炎累及冠状动脉开口处者少见，但可受累，出现心绞痛，甚至心肌梗死。

**【辅助检查】**

(一)实验室检查

急性期或疾病活动期可出现血白细胞、血小板计数升高，血沉快，C 反应蛋白增高等非特异性改 变。部分病人AECA 及抗主动脉抗体阳性。

**(二)血管影像学检查**

1. 彩色多普勒超声 可发现颈部、锁骨下、头臂干动脉、上下肢动脉病变，出现血管壁三层结构

界限不清、增厚、管腔狭窄，可呈“通心粉”征；病情重、病程长者可出现管腔闭塞及继发血栓形成；部 分病人会出现动脉的瘤样扩张。

**2.** **动脉造影或CT** **血管造影** **(CTA)** 是确诊大动脉炎的依据。表现为主动脉及其一级分支

动脉管壁增厚，管腔狭窄、闭塞，部分病人出现血管扩张和动脉瘤形成。

**3.** **磁共振血管造影** **(MRA)** 不仅能够观察到动脉造影或CTA所见的动脉异常，还能看到管 壁是否存在炎性水肿信号，既可用于诊断，亦可用于判断疾病的活动状态；但对于发现较小分支病变 的敏感性较差。

**4.PET** **、PET/MRA** PET 可以看到管壁对同位素的摄取情况，可用于判断疾病的活动性和活 动程度。

**(三)超声心动图**

最常见的是主动脉瓣关闭不全，其次为二、三尖瓣关闭不全；继发于高血压的心脏改变亦较常见， 极少数病人会出现心肌受累的改变。

**【诊断】**

1990年美国风湿病学会(ACR) 关于大动脉炎分类标准如下：①发病年龄≤40岁；②肢体间歇性 跛行；③一侧或双侧肱动脉搏动减弱；④双上肢收缩压差>10mmHg;⑤ 一侧或双侧锁骨下动脉或腹主 动脉区闻及血管杂音；⑥动脉造影异常。符合上述6条中3条者可诊断本病，同时需除外先天性主动 脉狭(缩)窄、肾动脉肌纤维发育不良、动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎、贝赫切特病、PAN 及胸廓出 口综合征。先天性主动脉狭(缩)窄的管壁狭窄呈“楔”状，管壁通常不增厚且没有炎症的表现；肾动 脉肌纤维发育不良者的肾动脉呈多发的狭窄与扩张形成的“串珠”样改变，缺乏炎症的证据；动脉粥 样硬化多见于老年人，亦缺乏动脉壁炎症的证据。

**【治疗】**

治疗原则为控制活动性病变、缓解脏器缺血。活动期病人可用泼尼松(龙)1mg/(kg ·d),4~ 6周后逐渐减量至停用。快速进展性疾病者可予大剂量糖皮质激素(500～1000mg 甲泼尼龙)冲击 治疗。对单用糖皮质激素疗效不佳者可合用免疫抑制剂，如 CTX、 硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考 酚酯等。近年来有报道TNF- α拮抗剂和IL-6受体单抗治疗有效，但尚需进一步的临床研究来 证实。

对因血管狭窄造成的重要脏器缺血，严重影响病人生活者，可以采取手术治疗，如血管重建术、支 架植入术等，病变广泛者可进行开放性血管搭桥术等；对因严重肾动脉狭窄造成的顽固性高血压，可 考虑肾切除术。

**【预后)**

本病为进展性疾病，极少为自限性，多数病人预后良好。5年生存率为93.8%,10年生存率为

**837**



**838**



第八篇 风湿性疾病

90.9%,死亡原因有心力衰竭、心脑血管意外、肾衰竭及手术并发症。

**第三节** **巨细胞动脉炎**

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis,GCA)又称颞动脉炎，是一种发生于老年人的慢性、肉芽肿性动 脉全层炎症，病因未明。常累及主动脉弓及其一级分支，尤其是颞动脉。典型表现为颞侧头痛、头皮 痛、间歇性下颌运动障碍和视力障碍。本病为50岁以上人群发病，发病年龄高峰为74岁；发病率为 (1.4～27.3)/10万人，患病率地区性差异甚大，是西方老年人最常见的血管炎，以北欧患病率最高， 亚洲患病率最低。女性发病明显高于男性，为(2～4):1。 GCA 多合并风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica,PMR)。

**【病因和发病机制**

病因不清，但与遗传因素(如HLA-DRB1\*01、HLA-DRB1\*04 单倍体型)、高龄、血管本身的退行 性变以及外来因素，如吸烟、病毒感染等有关；目前有研究显示病毒感染、免疫系统老化引起的树突细 胞、T 细胞功能紊乱在发病机制中起重要作用。巨噬细胞在被外来抗原如病毒激活后，会释放多种介 质，引起血管壁炎症、内皮细胞损伤、动脉壁弹力纤维断裂、内膜增生，同时巨噬细胞还会释放致炎症 细胞因子，如IL-6,引起动脉炎症及血管病变。

**【病理】**

GCA 的病理改变与大动脉炎几乎相同，为累及管壁全层的肉芽肿性动脉炎，血管壁全层有炎症 细胞浸润，常有内膜增生和内弹力层断裂，可有巨细胞肉芽肿性病变。随着病变的发展，可以出现胶 原沉积、纤维化，造成管壁增厚、管腔狭窄，可以继发血栓形成。

**【临床表现】**

起病多隐袭，有时会急性起病。病人可有发热、全身不适、疲劳、关节肌肉疼痛、厌食、体重减轻 等。70%的病人表现为一侧或双侧颞部头痛、头皮触痛、颞颌部间歇性运动障碍(长时间咀嚼或谈话 时，患侧颞颌部明显疼痛、无力，休息后可消失)。颞浅动脉增粗、变硬，呈结节状，有压痛；偶尔枕后、 颜面及耳后动脉亦可受累。30%的病人有头、颈动脉缺血症状，表现为视力下降、复视、眼肌麻痹，甚 至失明；听力减退，眩晕亦是常见的症状。15%的病人出现主动脉弓及其分支动脉缺血的表现，如上 肢间歇性跛行、麻木、无力、脉弱或无脉、血压降低或测不出、双上肢血压不等，在病人的颈部及锁骨下 窝可闻及血管杂音。40%～60%的病人伴有PMR。PMR 在临床上表现为颈部、肩胛带、骨盆带肌肉 酸痛和晨僵，但肌压痛及肌力减弱不显著，肌活检、肌酶谱、肌电图均正常，超声检查可见肩关节和髋 关节周围的滑囊炎，有别于多发性肌炎。

**【实验室检查】**

贫血、白细胞和血小板计数升高常见，血沉明显增快为GCA 最突出的实验室检查异常，平均高于 50mm/h,C 反应蛋白也升高； 一些病人碱性磷酸酶、血清IgG 和补体水平亦升高。

**【诊断】**

50岁以上老年人新近出现的一侧或双侧颞部头痛、颞浅动脉搏动减弱或消失、动脉增粗变硬，颞 动脉活检有肉芽肿性动脉炎可确诊GCA。 由于颞动脉病变的节段性分布容易造成活检阴性，因此题 动脉血管造影、CTA、磁共振颞动脉显像以及PET 发现有颞动脉病变有助于GCA 的诊断。 ACR 1990 年 GCA 分类诊断标准为：①发病年龄≥50岁；②新近出现的头痛；③颞动脉有压痛，搏动减弱(非因 动脉粥样硬化所致);④血沉≥50mm/h;⑤ 颞动脉活检示血管炎，表现以单个核细胞为主的浸润或肉 芽肿性炎症，并且常有多核巨细胞。具备3条即可诊断为GCA。

**【治疗与预后】**

本病对糖皮质激素治疗反应十分明显。泼尼松(龙)40～60mg/d,1周内症状可消失， 一般糖皮质 激素治疗1个月后逐渐减量，但由于激素减量后本病非常容易复发，因此需小剂量长期维持。对于在

第九章 原发性血管炎 **839**

激素缓慢减量过程中疾病复发者，可以加用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、CTX 等。但对于出现 视力改变的病人，尤其是视力急剧下降者，则需要甲泼尼龙500～1000mg/d 冲击治疗3天后，继以泼 尼松(龙)40～60mg/d 治疗4~6周后，缓慢减量。大多数病人预后良好。 IL-6单抗治疗有良好疗效。

**第四节** **结节性多动脉炎**

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa,PAN)是一种累及中、小动脉的坏死性血管炎，随着乙型肝炎 疫苗的广泛应用，已十分罕见。估计年发病率(0~8)/100万人，患病率为31/100万人；男性发病多 于女性，发病高峰年龄40～50岁。

**【病因和发病机制】**

迄今为止，PAN 的病因不明，遗传因素和病毒感染的相互作用与发病相关，既往发现乙型肝炎、丙 型肝炎病毒和HIV 病毒感染与发病相关，但是，随着乙型肝炎疫苗的普遍应用，乙型肝炎病毒感染相 关 PAN 越来越少见，仅占PAN 病人的5%以下。 PAN 发病机制不清，病毒与病毒抗体形成的免疫复 合物、HBV 病毒对血管壁的直接损害都参与血管炎的发病。

**【病理】**

为中、小动脉的局灶性全层坏死性血管炎，病变好发于血管分叉处。机体任何部位动脉均可受 累，但却很少累及肺动脉。急性期血管炎症损伤主要表现为纤维素样坏死和多种炎症细胞浸润，正常 血管壁结构被完全破坏，形成动脉瘤，可见血栓形成。

**【临床表现】**

可以分为系统性和单器官性，单器官性以仅局限于皮肤的皮肤型最常见；系统性中包括特发性与 HBV 感染相关性。 PAN 的临床表现多种多样，单器官型的病变仅限于受累器官，但系统性可表现为 严重的全身多器官病变，部分病人的病情进展较快。

**(一)系统性** **PAN**

**1.** **全身症状** 发热、全身不适、体重减轻、关节痛、肌肉痛是最常见的全身症状，见于90%的 病人。

**2.** **系统症状** 随受累器官不同可出现相应的临床表现。

(1)神经系统：是PAN 最常受累的器官，见于36%～72%的病人，以外周神经受累为主，偶有脑 组织血管炎。外周神经炎表现为多发性单神经炎和周围神经炎，如垂腕、垂足、手足麻木、肢体感觉异 常等。

(2)肾脏受累：临床上有30%~60%的病人出现不同程度的肾损害，但肾小球本身几乎不受累。肾 脏入球血管受累可引起血肌酐水平升高、高血压、血尿、蛋白尿；肾血管的病变可导致肾的多发梗死。

(3)消化系统：近40%的病人会出现胃肠道表现，常见有腹泻、恶心、呕吐、腹痛、胃肠道出血、肠 梗死和穿孔、肝功能异常等。

(4)生殖系统：20%的病人会出现睾丸疼痛、硬结、肿胀，但尸检发现80%的男性病人有附睾和睾 丸受累。

(5)其他表现：眼部受累病人可以出现结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎， 一些病人可以出现视网膜血管 炎，表现为视物模糊、复视、视力下降，甚至失明；外周血管受累者可以出现下肢间歇性跛行、肢体坏疽 等；心脏受累可有心脏扩大、心律失常、心绞痛，甚至可发生心肌梗死、心力衰竭。肺部很少受累。

**(二)皮肤型** **PAN**

罕见。常见于40岁以上的女性，皮肤改变复发、缓解；最常见的为皮肤溃疡、网状青斑、皮下结 节、白色萎缩及紫癜。多见于下肢，但上肢和躯干亦可受累。

**【辅助检查】**

**1.** **实验室检查** 一般无特异性，可见轻度贫血、白细胞、血小板计数轻度升高，尿液检查可见蛋

840

0笔记

第八篇 风湿性疾病

白尿、血尿，还可有血沉增快、C 反应蛋白增高、白蛋白下降、球蛋白升高，ANCA 阴性，与乙型肝炎相 关者HBsAg 阳性。

2. 血管造影 肾、肝、肠系膜及其他内脏器官，下肢的中、小动脉有微小动脉瘤形成和节段性狭 窄，典型的血管造影表现为节段性扩张和狭窄形成的“念珠样”改变，具有诊断特异性。

3. 病理 在受累脏器进行活检，见到肌性血管壁炎症细胞浸润、血管壁纤维素样坏死、弹力纤维 破坏、血管狭窄或血管瘤形成可以确诊。

**【诊断】**

PAN 初始临床表现各不相同，又缺少特征性表现，早期不易确诊。因此发现可疑病例应尽早做病 理活检和血管造影，进行综合分析、诊断。1990年ACR 的分类标准为：①体重下降：病初即有，无节食 或其他因素；②网状青斑：四肢或躯干呈斑点及网状斑；③睾丸痛或触痛：并非由于感染、外伤或其他 因素所致；④肌痛、无力或下肢触痛：弥漫性肌痛(不包括肩部、骨盆带肌)或肌无力，或小腿肌肉压 痛；⑤单神经炎或多发性神经炎：单神经炎、多发性单神经炎或多神经炎的出现；⑥舒张压≥90mmHg: 出现舒张压≥90mmHg 的高血压；⑦尿素氮或肌酐升高：血尿素氮≥14.3mmol/L 或血肌酐≥133μmol/ L, 非因脱水或阻塞所致；⑧乙型肝炎病毒：HBsAg 阳性或HBsAb 阳性；⑨动脉造影异常：显示内脏动 脉闭塞或动脉瘤，除外其他原因引起；⑩中小动脉活检：血管壁有中性粒细胞或中性粒细胞、单核细胞 浸润。在10项中有3项阳性者即可诊断为PAN, 但应排除其他结缔组织病并发的血管炎以及ANCA 相关血管炎。

**【治疗】**

年龄在65岁以下，没有神经系统、肾脏和心脏损害的特发性系统性 PAN, 单用糖皮质激素治 疗即可；出现上述脏器损害者，则需要泼尼松每日1mg/kg 或相当剂量的糖皮质激素联合免疫抑制 剂治疗，首选环磷酰胺；4～6周后糖皮质激素减量至逐渐停用；待疾病缓解后，可以采用其他免疫 抑制剂如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等维持治疗。近年来有报道对于难治性PAN,TNF- α 抑制剂治疗可 能有效。由于乙型肝炎相关的系统性PAN 通常临床病变较特发性PAN 重、神经系统病变更突 出，因此治疗需在抗病毒治疗的同时联合糖皮质激素治疗，如泼尼松1mg/(kg ·d) 或相当剂量 的糖皮质激素联合拉米夫定，2周后糖皮质激素减量至停用；抗病毒治疗则需6～12个月。对于 血管炎相关脏器受累控制不佳者，可以联合免疫抑制剂治疗。对于重症者，可以联合使用血浆 置换。

**【预后】**

系统性PAN 的预后取决于是否有内脏和中枢神经系统受累及病变严重程度。未经治疗者预后 差，5年生存率<15%,多数病人死亡发生于疾病的第一年，若能积极合理治疗，5年生存率可达83%。 特发性系统性PAN 易复发；乙型肝炎相关PAN, 如果经过抗肝炎病毒治疗后病毒得到清除者或出现 原 HBeAg 转变为HBeAb 者，预后良好，几乎不再复发。

**第五节** **ANCA** **相关血管炎**

ANCA 相关血管炎是一组以血清中能够检测到ANCA 为最突出特点的系统性小血管炎，主要 累及小血管(小动脉、微小动脉、微小静脉和毛细血管),但也可有中、小动脉受累。包括显微镜下 多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)、肉芽肿性多血管炎(GPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)。

**【病因和发病机制】**

遗传因素、感染，尤其是细菌感染与发病关系密切；在发病机制中，除ANCA 抗体外，感染对血管 壁的直接损害也起了很重要的作用。虽然ANCA 参与发病，但在受累脏器中仅有极少量或无免疫复 合物沉积。

第九章 原发性血管炎 **841**

**【病理】**

以小血管全层炎症、坏死、伴或不伴肉芽肿形成为特点，可见纤维素样坏死和中性粒细胞、淋巴细 胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞浸润，是诊断ANCA 相关血管炎的金标准。

**【临床表现】**

**1.** **全身表现** 多数病人有全身症状如发热、关节痛/关节炎、肌痛、乏力、食欲减退和体重下 降等。

**2.** **皮肤、黏膜** 是 ANCA 相关血管炎最常受累的器官之一，表现为口腔溃疡、皮疹、紫癜、网状 青斑、皮肤梗死、溃疡和坏疽，多发指端溃疡常见。

3. 眼部表现常见表现有结膜炎、角膜炎、巩膜炎、虹膜炎、眼睑炎，眼底检查可以见到视网膜渗 出、出血、血管炎表现和血栓形成，少数病人可以出现复视、视力下降； 一些病人会出现明显的突眼。

4. 耳鼻咽喉 喉软骨和气管软骨受累可以出现声嘶、喘鸣、吸气性呼吸困难；耳软骨受累可出现 耳廓红、肿、热、痛；鼻软骨受累可以导致鞍鼻；耳部受累以中耳炎、神经性或传导性听力丧失常见；脓 血涕、脓血性鼻痂、鼻塞是鼻窦受累的主要表现， 一些病人会出现嗅觉减退或丧失。

5. 呼吸系统 持续的咳嗽、咳痰、咯血，严重者会出现呼吸困难和喘鸣； 一些病人会出现支气管 哮喘的表现；肺部影像学上可以见到浸润影、多发结节、空洞形成和间质病变。

6. 神经系统 神经系统是最常累及的器官之一，以外周神经受累多见，其中多发性单神经炎是 最常见的外周神经系统病变；中枢神经系统受累可表现为头痛、器官性意识模糊、抽搐、脑卒中、脑脊 髓炎等。

**7.** **肾脏** 血尿、蛋白尿、高血压常见， 一些病人血肌酐升高，部分病人会出现急进性肾衰竭。

8. 心 脏 心包炎、心包积液、心肌病变、心脏瓣膜关闭不全；冠脉受累者可以出现心绞痛、心肌 梗死。

**9.** **腹部** 腹痛、血性腹泻、肠穿孔、肠梗阻和腹膜炎表现是血管炎腹部受累的常见表现，少数病 人还可以出现急性胰腺炎。

**【实验室检查】**

贫血、白细胞、血小板计数升高等非特异表现常见；蛋白尿、血尿、红细胞管型也是常见异常；血 沉 、C 反应蛋白升高者常见；肾功能损害者血肌酐水平升高；ANCA 阳性是这组血管炎最突出的实验 室检查特征。

**【诊断与鉴别诊断)**

对于这组系统性血管炎目前尚无统一的分类诊断标准，需要结合临床表现、血清ANCA 检查、特 征性的病理改变与影像学检查综合作出诊断。需与感染、其他系统性结缔组织病和恶性肿瘤相鉴别； 尤其要警惕恶性肿瘤和一些感染会模拟ANCA 相关血管炎的临床表现。

**【治疗原则】**

ANCA 相关血管炎的治疗分为诱导缓解与维持缓解二个阶段。糖皮质激素是一线治疗药物。诱 导缓解治疗通常为足量糖皮质激素联合免疫抑制剂，其中最常用的为CTX, 维持缓解治疗主要为小剂 量糖皮质激素联合免疫抑制治疗，如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等；近年来，针对CD2O\*B 细胞的单克隆抗体 利妥昔单抗，既可以用于ANCA 相关血管炎的诱导治疗，也可用于维持缓解治疗，已取得一定的临床 疗效；由于ANCA 相关血管炎非常容易复发，因此至少需要维持治疗2年以上。总体来说，PR3-ANCA 阳性病人的复发率明显高于MPO-ANCA 阳性病人。

**【预后】**

如果不经过治疗，ANCA 相关血管炎病人的预后较差。在CTX 用于治疗ANCA 相关血管炎之前， 病人的平均生存期仅为6个月，激素联合免疫抑制剂治疗大大改善了预后。预后取决于脏器受累的 部位与严重程度。

除上述ANCA 相关血管炎的共同特点外，3种不同的ANCA 相关血管炎还具有各自不同的一些

842 第八篇 风湿性疾病

特点：

**1.** **显微镜下多血管炎(MPA)** 平均发病年龄为50岁，男女之比为1.8:1。肾脏是MPA 最常

受累的脏器，见于约78%的病人，常表现为镜下血尿和红细胞管型尿、蛋白尿，不经治疗病情可急剧 恶化，出现肾功能不全。57.6%的病人有神经系统受累，最常表现为外周神经受累，表现为多发性单 神经炎与周围神经炎，中枢神经系统受累相对少见。约50%的病人肺部受累，病人出现咳嗽、咳痰及 咯血，肺部常见表现为浸润、结节等，上呼吸道受累较少。84.6%的病人ANCA 阳性，大部分为p- ANCA 阳性及 MPO-ANCA 阳性，少部分为c-ANCA 阳性。过去一直没有有关MPA 的分类标准，2017 年美国风湿病学会(ACR) 与欧洲抗风湿病联盟(EULAR) 联合制定了MPA 的分类标准，通过权重得 分和减分来进行分类诊断(表8-9-2),总分在6分或以上者可以诊断为MPA。

**表8-9-2** **ACR/EULAR联合制定的MPA分类标准**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **条目** | 定义 | **得分** |

鼻腔血性分泌物、溃疡、鼻痂或鼻窦-鼻腔充

临床标准

-3

血/不通畅、鼻中隔缺损或穿孔

|  |
| --- |
| 实验室标准 p-ANCA或MPO-ANCA抗体阳性 [6](#_bookmark13)  胸部影像检查提示肺纤维化或肺间质病变 [5](#_bookmark14)  极少或没有免疫复合物沉积的肾小球肾炎 [1](#_bookmark15)  c-ANCA或PR3-ANCA抗体阳性 -[1](#_bookmark16)  嗜酸性粒细胞计数≥1×10°/L -[4](#_bookmark17) |

2. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA) 以过敏性哮喘、嗜酸性粒细胞增多、发热和肉芽肿性血

管炎为特征，既往称为变应性肉芽肿性血管炎、Churg-Strauss综合征，其病理特点是坏死性小血管炎， 组织中有嗜酸性粒细胞浸润和肉芽肿形成。本病较少见，确切患病率不详。可发生于任何年龄，平均 发病年龄为44岁，男女之比为1.3:1。 一般分为3个阶段：第一阶段为哮喘，临床表现同支气管哮喘； 第二阶段为嗜酸性粒细胞组织浸润阶段，临床上可以没有症状；第三阶段为肉芽肿性血管炎阶段，出 现相应症状。在3种ANCA 相关血管炎中，EGPA 引起神经系统病变者最多，可表现为外周神经系统 病变和中枢神经系统受累，以外周神经系统病变最常见；肺部受累仅次于神经系统，多变的肺组织浸 润影伴有咳嗽、咳痰；腹部器官缺血或梗死引起腹痛、腹泻、腹部包块；肾损害通常较轻。冠状动脉受 累虽不常见，却占死亡原因的50%以上。上呼吸道受累以过敏性鼻炎、鼻息肉、鼻塞最多见，可出现 听力下降和耳聋。实验室检查的突出表现是外周血嗜酸性粒细胞增多，部分病人血清IgE升高，约1/ 3病人ANCA 阳性，多为 p-ANCA。X 线检查和肺部CT 检查可见一过性片状或结节性肺浸润或弥漫 性间质病变。病变组织活检多见坏死性微小肉芽肿，常伴有嗜酸性粒细胞浸润。

成人如出现变应性鼻炎和哮喘、嗜酸性粒细胞增多及脏器受累，应考虑EGPA 的诊断。1990年 ACR 制定的EGPA 分类标准为：①哮喘；②外周血嗜酸性粒细胞增多>10%;③单发或多发性神经病 变；④游走性或一过性肺浸润；⑤鼻窦病变；⑥血管外嗜酸性粒细胞浸润。凡具备上述4条或4条以 上者可诊断。应注意与PAN、 白细胞破碎性血管炎、CPA、 慢性嗜酸性粒细胞性肺炎等鉴别。

EGPA 的治疗原则同其他ANCA 相关血管炎。经治疗后本病预后明显改善，5年生存率从25%上 升至50%以上。近年来临床研究发现ⅡL-5单抗可有效治疗EGPA, 是一种有希望的新治疗药物。哮 喘频繁发作及全身血管炎进展迅速者预后不佳。

**3.** **肉芽肿性多血管炎(GPA)** 过去称为韦格纳肉芽肿(Wegener granulomatosis,WG),发病率

为每年0.4/10万人，任何年龄均可发病，30~50岁多见，男女比为1.6:1,早期病变有时只局限于上 呼吸道某一部位，常易误诊。在3种ANCA 相关血管炎中，GPA 出现上呼吸道和肺部受累最常见。 70%以上病人以上呼吸道受累起病，表现为鼻咽部溃疡、鼻咽部骨与软骨破坏引起鼻中隔或软腭穿 孔，甚至“鞍鼻”畸形。气管受累常导致气管狭窄。肺病变见于70%～80%的病人，出现咳嗽、咳痰、

第九章 原发性血管炎 **843**

咯血、胸痛和呼吸困难，约34%的病人出现迁移性或多发性肺病变，X 线检查可见中下肺野结节和浸 润、空洞，亦可见胸腔积液。70%～80%的病人在病程中出现不同程度的肾脏病变，重者可出现进行 性肾病变导致肾衰竭。

1990年ACR 有关GPA 分类诊断标准为：①鼻或口腔炎症：痛或无痛性口腔溃疡、脓性或血性鼻 分泌物；②胸部X 线异常：胸片示结节、固定浸润灶或空洞；③尿沉渣异常：镜下血尿(>5个红细胞/ HP) 或红细胞管型；④病理：动脉壁、动脉周围或血管外部区域有肉芽肿炎症。有2项阳性即可诊 断 GPA。

早期诊断和合理治疗已使本病的预后有了明显改观，80%的病人存活时间已超过5年。延误诊 断，未经合理治疗者死亡率仍很高。

**第六节** **贝赫切特病**

贝赫切特病(Behcet disease,BD)也称白塞病，是1937年由土耳其Behcet教授首先描述的一种以 口腔和外阴溃疡、眼炎为临床特征，并累及多个系统的慢性疾病。病情呈反复发作和缓解交替，除因 内脏受损死亡外，大部分病人的预后良好。

本病依其内脏系统的损害不同而分为血管型、神经型、胃肠型等。血管型指有大、中动脉和(或) 静脉受累者；神经型指有中枢或周围神经受累者；胃肠型指有胃肠道溃疡、出血、穿孔等。

**【流行病学】**

有较强的地域分布差异，多见于地中海沿岸国家、中国、朝鲜、日本。各地区的患病率差异较大， 土耳其最高，为100～370/10万人，英国最低为0.6/10万人，中国北方为110/10万人。男性发病略高 于女性。

【病因和发病机制】

尚不清楚，可能与遗传因素及感染有关。

【病理】

本病的病理改变为血管炎，受累部位的血管壁有炎症细胞浸润、管壁增厚、管腔狭窄，严重者有血 管壁坏死、血管瘤形成，可以见到继发血栓形成。与其他血管炎不同的是，本病可以累及大、中、小、微 血管，且动、静脉均可受累。

【临床表现】

(一)基本症状

1. 口腔溃疡 反复发作为特点，每年发作至少3次，在颊黏膜、舌缘、唇、软腭等处出现不止一个 的痛性溃疡，直径一般为2～3mm,7～14 天后自行消退，不留瘢痕；亦有持续数周不愈后遗瘢痕者。 本症状见于98%以上的病人，且是本病的首发症状，是诊断本病最基本而必需的症状。

2. 外阴溃疡 与口腔溃疡性状基本相似，只是出现的次数较少，数目亦少。常出现在女性病人 的大、小阴唇，其次为阴道，在男性则多见于阴囊和阴茎，也可以出现在会阴或肛门周围，见于约80% 的病人。

3. 皮肤病变呈结节性红斑、假性毛囊炎、痤疮样毛囊炎、浅表栓塞性静脉炎等不同表现。其中 以结节性红斑最为常见，见于70%的病人，多见于下肢膝以下部位，对称性，表面呈红色的浸润性皮 下结节，有压痛，分批出现，逐渐扩大，7~14天后其表面色泽转为暗红，有的可自行消退，仅在皮面留 有色素沉着，很少破溃。

另一种皮疹为带脓头或不带脓头的毛囊炎，见于30%的病人，面、颈部多见，有时躯干、四肢亦 有。这种皮疹和痤疮样皮疹很难与正常人青春期或服用糖皮质激素后出现的痤疮鉴别，故易被忽视。 针刺后或小的皮肤损伤后出现局部红肿或化脓反应也是本病一种较特异的皮肤反应。栓塞性浅静脉 炎常在下肢见到，急性期在静脉部位出现条形红肿、压痛，急性期后可以扪及索条状静脉。

844

笔记

第八篇 风湿性疾病

4. 眼 炎 最常见的眼部病变是葡萄膜炎及由视网膜血管炎造成的视网膜炎，眼炎的反复发作 可致视力障碍甚至失明。男性合并眼炎明显多于女性，尤其是年轻男性发病率更高，且多发生在 起病后的两年内。前葡萄膜炎即虹膜睫状体炎伴或不伴前房积脓，对视力影响较轻。视网膜炎使 视神经萎缩，致视力下降。眼炎可先后累及双侧，出现眼炎4年后50%以上的病人都有较严重的 视力障碍。

(二)系统性症状

除上述基本症状外，部分病人会出现因血管炎引起的内脏系统病变，系统病变大多出现在基本症 状之后。部分病人在疾病活动时发热，以低热多见，乏力、体重下降亦可出现。

1. 消化道受累 又称肠白塞，大多出现在发作期病人，按症状出现频率，最多见的是腹痛，并以 右下腹痛为常见，伴有局部压痛和反跳痛，其次为恶心、呕吐、腹胀、食欲缺乏、腹泻、吞咽困难等。消 化道的基本病变是多发性溃疡，可见于自食管至降结肠的任何部位，发生率可高达50%。重者合并 溃疡出血、肠麻痹、肠穿孔、腹膜炎、瘘管形成、食管狭窄等并发症，重者可致死。

2. 神经系统 又称神经白塞，见于20%的病人，除个别外都在基本症状出现后数个月到数年内 出现。脑、脊髓的任何部位都可因小血管炎而受损，临床表现随其受累部位不同而不同。多起病急 骤，根据其症状可分为脑膜脑炎、脑干损害、良性颅内高压、脊髓损害、周围神经系统损害等类型。腰 椎穿刺时可发现脑脊液压力增高，约80%的病人有轻度白细胞计数增高，单核细胞、多核细胞各占一 半，33%～65%有蛋白升高，葡萄糖多在正常范围。除中枢神经系统实质受累外，另一种神经系统病 变为中枢神经系统静脉血栓形成，病人会出现明显的头痛。脑CT 对诊断有一定帮助，脑磁共振检查 对小病灶更为敏感。神经病变的复发率和死亡率都很高，约77%的病人经治疗病情缓解，但仍遗有 后遗症。死亡多出现在神经系统发病后的1～2年。

3. 心血管 本病的血管病变指的是大、中血管病变，见于10%的病人，又称血管白塞。

(1)大、中动脉炎：无论是体循环或肺循环的动脉受累都可出现狭窄和动脉瘤，甚至在同一血管 这两种病变都会节段性交替出现，大动脉受累较中动脉更为常见。

(2)大、中静脉炎：本病静脉受累的特点是除管壁炎症外尚有明显的血栓形成。大静脉炎主要表 现为上、下腔静脉的狭窄和梗阻，在梗阻的远端组织出现水肿，并有相应表现。中静脉的血栓性静脉 炎多见于四肢，尤其是下肢，亦见于脑静脉。

(3)心脏：心脏受累不多。可出现主动脉瓣关闭不全、二尖瓣狭窄和关闭不全，亦可出现房室传 导阻滞、心肌梗死和心包积液。

4. 关节炎 关节痛见于30%～50%的病人，表现为单个关节或少数关节的痛、肿，甚至活动受 限。其中以膝关节受累最多见。大多数仅表现为一过性的关节痛，可反复发作并自限。偶尔可在X 线上表现为关节骨面有穿凿样破坏，很少有关节畸形。

**5.** **肺** 并发肺部病变者较少见。肺的小动脉炎引起小动脉瘤或局部血管的栓塞而出现咯血、胸 痛、气短、肺栓塞等症状。咯血量大者可致命。有肺栓塞者多预后不良。4%～5%的病人可以出现肺 间质病变。

**6.** **泌尿系统** 肾脏受累者罕见，若受累可出现血尿、蛋白尿、高血压。膀胱镜检查可见到膀胱黏 膜多发性溃疡。

**7.** **附睾炎** 见于约4.5%的病人。可累及双侧或单侧，表现为附睾肿大、疼痛和压痛。

**(三)实验室检查**

贝赫切特病无特异血清学检查。急性期或疾病活动期可出现贫血、血白细胞和血小板计数升高， 血沉和C 反应蛋白升高；但抗核抗体谱、ANCA、 抗磷脂抗体等均无异常。补体水平及循环免疫复合物 亦正常，仅有时有轻度球蛋白增高，近年来发现部分病人有抗内皮细胞抗体(AECA) 阳性。约40%病 人的PPD 试验强阳性。

第九章 原发性血管炎 **845**

(四)针刺反应

是本病目前唯一的特异性较强的试验。它的做法是消毒皮肤后用无菌针头在前臂屈面中部 刺入皮内然后退出，48小时后观察针头刺入处的皮肤反应，局部若有红丘疹或红丘疹伴有白疱疹 则视为阳性结果。同时进行多部位的针刺试验时，有的出现阳性结果，但有的却为阴性。病人在 接受静脉穿刺检查或肌内注射治疗时，也会出现针刺阳性反应。静脉穿刺出现阳性率高于皮内 穿刺。

**【诊断】**

本病的诊断标准如下：出现下述5项中3项或3项以上者可诊为本病。

1. 反复口腔溃疡 指每年至少有3次肯定的口腔溃疡出现，并有下述4项症状中的任何两项相 继或同时出现者。

2. 反复外阴溃疡 经医师确诊或本人确有把握的外阴溃疡或瘢痕。

3. 眼炎 包括前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、视网膜血管炎、裂隙灯显微镜下的玻璃体内有细胞 出现。

4. 皮肤病变 包括结节红斑、假性毛囊炎、丘疹性脓疱疹，未用过糖皮质激素、非青春期者出现 的痤疮样结节。

5.针刺试验 呈阳性结果。

其他与本病密切相关并有利于本病诊断的症状有关节炎/关节痛、皮下栓塞性静脉炎、深静脉血 栓、动脉血栓或动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎、阳性家族史。

因本病的口腔溃疡、关节炎、血管炎可在多种结缔组织病中出现，有时会造成鉴别诊断上的困难， 如反应性关节炎、Steven-Johnson综合征和系统性红斑狼疮等都可以出现本病5个基本症状中的几个。 即使是单纯的口腔溃疡有时亦与本病早期很难鉴别，因此详细病史和分析至关重要。

【治疗】

治疗可分为对症治疗、内脏血管炎和眼炎治疗。

(一)对症治疗

根据病人的不同临床症状而应用不同的药物。

1. 非甾体抗炎药 对关节炎的炎症有效。

2. 秋水仙碱 对有关节病变及结节性红斑者可能有效，有时对口腔溃疡者也有一定疗效。剂量 为0 . 5mg,每日3次

3. 糖皮质激素制剂局部应用 ①口腔溃疡者可涂抹软膏，可使早期溃疡停止进展或减轻炎症性 疼痛；②眼药水或眼药膏对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。

4. 沙利度胺对黏膜溃疡、特别是口腔黏膜溃疡有较好的疗效，每日剂量25～100mg,有引起海 豹胎畸形的不良反应。

(二)内脏血管炎和眼炎的治疗

内脏系统的血管炎治疗主要为糖皮质激素和免疫抑制剂，可根据病变部位和进展来选择药物的 种类、剂量和途径。现将糖皮质激素和免疫抑制剂在本病中系统应用时的剂量和方法分述如表8-9-3 所示。服药期间必须根据临床表现不断调整剂量，同时严密监测可能的不良反应。出现异常者应及 时减量、停药或改用其他药物。

(三)生物制剂

对于新发的后葡萄膜炎(单侧受累，视力<0.2;或双侧受累),或顽固的后葡萄膜炎、神经白塞、血 管白塞、肠白塞、皮肤黏膜受累、关节炎，经常规治疗无效，可考虑使用肿瘤坏死因子拮抗剂。近年来 有 IL-6单抗治疗眼部病变、肠白塞、血管白塞有效的报道。

**(四)手术**

有动脉瘤者应结合临床予以介人治疗或手术切除。

**846** 第八篇 风湿性疾病

表8-9-3 **治疗贝赫切特病的药物用法和指征**

**药** **物** **剂** **量** **指** **征**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **糖皮质激素**  泼尼松(或泼尼松龙)  甲泼尼龙 | 30～40mg/d 口服  1000mg/d,静滴，连续3天 | 眼炎、血管炎，大量口腔溃疡、外阴溃疡 伴发热、消化道溃疡  严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血 |
|  |  | 管炎 |
| **免疫抑制剂** |  |  |
| 硫唑嘌呤 | 2~2.5mg/(kg ·d)口服 | 眼炎、血管炎 |
| 甲氨蝶呤 | 每周7.5～15mg 口服 | 眼炎、血管炎 |
| 环磷酰胺 | 1~2mg/(kg ·d)或每个月1g静滴 | 严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血 管炎 |
| 环孢素 | 3～5mg/(kg ·d) | 顽固性眼炎 |
| 雷公藤多苷 | 20mg,每日3次 | 眼炎、黏膜溃疡 |

**【预后】**

大部分病人预后良好。然而有眼病者会出现视力严重下降，甚至失明。胃肠道溃疡出血、穿孔、 肠痿、吸收不良、感染等严重并发症是导致死亡率高的重要原因。有中枢神经系统病变者死亡率亦 高，存活者往往有严重的后遗症。大、中动脉受累后因动脉瘤破裂、心肌梗死等而出现突然死亡者亦 非罕见。近年来经早期积极对眼炎进行治疗，并预防健侧眼的受累，失明有所减少，但仍有部分病人 遗有严重的视力障碍。

(田新平)







**第十章** **特发性炎症性肌病**

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis,IIM)是一组以横纹肌和皮肤慢性炎症为特征 的异质性疾病，主要表现为对称性近端肌无力和肌酶升高。包括多发性肌炎(polymyositis,PM)、皮肌 炎(dermatomyositis,DM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis,IBM)、非特异性肌炎(nonspecific myositis,NSM)和免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy,IMNM)。 国外报道发 病率为(0.5～8.4)/10万人，其发病年龄有两个高峰，即10～15岁和45～60岁。我国尚无确切流行 病学资料。

**【病因】**

病因未明，目前多认为是遗传易感个体在感染与非感染因素诱导下由免疫介导的疾病。

**【病理学】**

IIM的病理特点为肌纤维肿胀，横纹消失，肌浆透明化，肌纤维膜细胞核增多，肌组织内炎症细胞 浸润。 PM 典型的浸润细胞为CD8\*T 细胞，常聚集于肌纤维周围的肌内膜区形成“CD8\*/MHC-I 复合 物”;DM 主要为B 细胞和CD4\*T 细胞浸润肌束膜、肌外膜和血管周围，肌束周围萎缩，肌纤维表达 MHC-1 分子上调。免疫介导的坏死性肌病的特征为大量肌细胞的坏死和(或)再生，常伴膜攻击复合 物(MAC) 的沉积。皮肤病理改变无显著特异性。

**【临床表现】**

以对称性近端肌无力为特征，可累及其他器官。

**1.** **骨骼肌** 对称性四肢近端肌无力为其主要临床表现，常亚急性起病，病情于数周至数个月发 展至高峰。有些病人伴有自发性肌痛与肌肉压痛。骨盆带肌受累时出现髋周及大腿无力，难以蹲下 或起立。肩胛带肌群受累时双臂难以上举，半数发生颈屈肌无力。咽和食管上端横纹肌受累可表现 声音嘶哑、构音障碍、饮水呛咳、吞咽困难。四肢远端肌群受累者少见，眼肌及面部肌肉几乎不受 影响。

2. 皮肤 皮疹可出现在肌炎之前、同时或之后，皮疹与肌肉受累程度常不平行。典型皮疹包括： ① 向阳性皮疹：眶周的红色或紫红色斑疹，常伴水肿，头面部胸前V 区光敏性皮疹(V 形征)和肩背部 (披肩征);②Gottron疹：四肢肘、膝、掌指关节、指间关节伸面紫红色丘疹，上覆细小鳞屑；③技工手： 双手桡侧掌面皮肤出现角化、裂纹，皮肤粗糙脱屑；④甲周病变：甲根皱襞处可见毛细血管扩张性红斑 或瘀点等，其他有皮肤萎缩、色素沉着或脱失、毛细血管扩张或皮下钙化。

3. 其他肺部受累是最常见的肌肉外表现，间质性肺炎(ILD)、 肋间肌和膈肌受累均可导致呼吸 困难。间质性肺炎为最常见的肺部病变，病理上有多种类型，如非特异性间质性肺炎、机化性肺炎、寻 常型间质性肺炎及弥漫肺泡损伤，部分病人可表现为快速进展的ⅡLD,危及生命。还有部分病人伴发 恶性肿瘤，称为肿瘤相关性皮肌炎。心脏受累者有心律失常、充血性心力衰竭等。

4. 包涵体肌炎是一种特殊类型的IIM。 好发于中老年人，以缓慢进行性肌无力和肌萎缩为主 要临床特点，常被误诊为激素不敏感的PM。 常表现为屈指无力；屈腕无力>伸腕无力；股四头肌无力 (≤IV 级)。主要病理特点包括：①炎症细胞浸润1个肌纤维的局部，这个肌纤维的其他部分形态完 整；②镶边空泡；③细胞内类淀粉样物质沉积；④电镜检查发现管丝包涵体。

848 第八篇 风湿性疾病

【辅助检查】

( 一 ) 一 般检查

血常规可见轻度贫血、白细胞计数增高，血清肌红蛋白增高，广泛肌肉损伤时可出现肌红蛋白尿。

(二)血清肌酶谱

肌酸激酶(creatine kinase,CK)、醛缩酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶增 高，尤以CK 升高最敏感。 CK 可用来判断病情进展和治疗效果，但是与肌无力程度并不完全平行。

(三)自身抗体

1. 肌炎特异性抗体 肌炎特异性抗体包括：抗氨酰 tRNA 合成酶抗体(抗Jo-1、PL-7、PL-12、EJ、 OJ、KS、Zo和 YRS 抗体等):其中检出率较高的为抗Jo-1 抗体，常表现为肺间质病变、发热、关节炎、 “技工手”和雷诺现象，称之为“抗合成酶综合征”。抗 Mi-2抗体：此抗体阳性者95%可见皮疹，但少 见肺间质病变，预后较好。抗 MDA5 抗体：常见于无肌病皮肌炎者，常出现快速进展的间质性肺炎，预 后差。抗TIFlγ抗体：部分病人伴发肿瘤，还有部分可见暗红色皮疹、日照性红斑、醉酒貌、发际线皮 疹等，间质性肺炎少见。抗NXP2 抗体：多见于年轻人，皮疹和肌肉病变均较重，与皮下钙化和肿瘤相 关。抗SAE 抗体：常伴吞咽困难、皮损严重、色素沉着性皮疹，而肌无力、ILD 少见，预后较好。免疫介 导的坏死性肌病特异性抗体：抗SRP 抗体，肌酶明显升高，肌力差，很少出现肺间质病变，对激素治疗 反应差；抗HMGCR 抗体，部分病人有他汀类药物服用史，肌无力明显。

**2.** **肌炎相关抗体** 包括抗RO52 抗体、抗RO60 抗体、抗 La 抗体、抗PM-Scl 抗体、抗Ku 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗cN-1A 抗体等。

**(四)肌电图**

典型肌电图呈肌源性损害：表现为低波幅，短程多相波；插入(电极)性激惹增强，表现为正锐波， 自发性纤颤波；自发性、杂乱、高频放电。

**(五)肌活检**

约2/3的病例呈典型肌炎病理改变；另1/3的病例呈非典型变化，甚至正常。免疫病理学检查有 利于进一步诊断。

**【诊断】**

临床上常采用2004年欧洲神经肌肉病中心(ENMC) 和美国肌病研究协作组发布的IM 分类诊断 标准(表8-10-1)。

**表8-10-1** **2004年国际肌病协作组建议的** **IM分类诊断标准**

|  |  |
| --- | --- |
| **I** **I** **M** **分** **类** **标** **准** **构** **成** **要** **素** **(** **不** **包** **括** **I** **B** **M** **)** | |
| 1. 临床标准 纳入标准：  排除标准： | A. 常≥18岁(青春期后)起病，DM 和NSM 可在儿童期起病  B.亚急性或隐匿起病  C.肌无力：对称性近端>远端，颈屈肌>颈伸肌  D. DM典型皮疹：眶周水肿性紫红色斑；Gottron征；颈部V 形征；披肩征  A.IBM 的临床表现：非对称性肌无力，腕/手屈肌与三角肌同样无力或更差，伸膝和 (或)踝背屈与屈髋同样无力或更差  B.眼肌无力，特发性发音困难，颈伸>颈屈无力  C.药物中毒性肌病，内分泌疾病(甲状腺功能亢进症，甲状旁腺功能亢进症，甲状腺 功能减退),淀粉样变，家族性肌营养不良病或近端运动神经病 |
| 2.血清CK 水平升高  3.其他实验室标准 A. 肌电图  纳入标准： (I) 纤颤电位的插入性和自发性活动增加，正相波或复合的重复放电  (Ⅱ)形态测定分析显示存在短时限、小幅多相性运动单位动作电位(MUAPs) | |

第十章 特发性炎症性肌病 **849**

续表



排除标准： (I) 肌强直性放电提示近端肌强直性营养不良或其他传导通道性病变

(Ⅱ)形态分析显示为长时限，大幅多相性MUAPs

(Ⅲ)用力收缩所募集的MUAP 类型减少

B. 磁共振成像(MRI)

STIR序列显示肌组织内弥漫或片状信号增强(水肿)

C. 肌炎特异性抗体

4. 肌活检

A. 炎症细胞(T 细胞)包绕和浸润至非坏死肌内膜

纳入和排除 标准

B. CD8\*T细胞包绕非坏死肌内膜但浸润至非坏死肌内膜不确定，或明显的MHC-I分子 表达

C.束周萎缩

D. 小血管膜攻击复合物(MAC) 沉积，或毛细血管密度降低，或光镜见内皮细胞中有 管状包涵体，或束周纤维MHC-I 表达

E.血管周围，肌束膜有炎症细胞浸润

F.肌内膜散在的CD8\*T 细胞浸润，但是否包绕或浸润至肌纤维不肯定

G. 大量的肌纤维坏死为突出表现，炎症细胞不明显或只有少量散布在血管周，肌束 膜浸润不明显

H. MAC沉积于小血管或EM 见烟斗柄状毛细管，但内皮细胞中是否有管状包涵体不 确定

I.可能是IBM 表现：镶边空泡，碎片性红纤维，细胞色素过氧化物酶染色阴性 J. MAC沉积于非坏死肌纤维内膜，及其他提示免疫病理有关的肌营养不良



**IIM** **分类标准**

PM

确诊 1. 符合除皮疹外的所有临床标准

2. 血清CK 升高

3. 肌活检标准包括A 且除外C,D,H,I

拟诊 1.符合除皮疹外的所有临床标准

2.血清 CK 升高

3.具备其他实验室标准3者之一

4.肌活检标准包括B 且除外C,D,G,H,I

DM

确诊 1.符合所有临床标准

2. 肌活检标准包括C

拟诊 1.符合所有临床标准

2. 肌活检标准包括D 或 E;或CK 升高；或其他实验室标准3者之一

无肌病的皮肌炎(ADM)

1.DM 典型的皮疹：眶周皮疹或水肿、Gottron征(疹)、V 形征、披肩征、手枪套征

2. 皮肤活检证明毛细血管密度降低，沿真皮-表皮交界处MAC 沉积，MAC 周伴大量 角化细胞

3. 没有客观的肌无力

4. CK正常 5.EMG 正常

6. 如行肌活检，无确诊或拟诊DM 相符特征





**850** **第八篇** **风湿性疾病**

续表

可疑无皮炎性皮 肌炎

NSM

1.符合除皮疹外的所有临床标准

2.血清CK升高

3.具备其他实验室标准3者之一

4.肌活检标准包括C或D

1.符合除皮疹外的所有临床标准

2.血清CK升高

3.具备其他实验室标准3者之一

4.肌活检标准包括E或F,并除外所有其他表现

IMNM

1.符合除皮疹外的所有临床标准

2.血清CK升高

3.具备其他实验室标准3者之一

4.肌活检标准包括G,并除外所有其他表现

【治疗】

治疗应遵循个体化原则，对病人的临床表现进行全面评估后进行。首选糖皮质激素， 一般口服泼 尼松1~2mg/(kg ·d),缓慢减量，常需1~3年或以上，约90%病人病情可改善，部分完全缓解，但易 复发。可联合免疫抑制剂治疗，包括甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素、他克莫司或吗替麦考酚酯。危重症 者可应用甲泼尼龙冲击、免疫抑制剂、大剂量免疫球蛋白静脉冲击治疗。皮肤损害者可加用羟氯喹。 另外，肿瘤坏死因子拮抗剂、CD20 单抗等应用于少数病例并取得较好疗效，但缺乏大样本评估。 ILD 是治疗的重点，也是预后的关键。重症病人应卧床休息，但应适时增加运动量，促进肌力恢复。

( 郑 毅 )







**第十一章系统性硬化症**

系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)曾称硬皮病(scleroderma)、进行性系统性硬化，是一种原因不

明，临床上以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征，可影响心、肺和消化道等器官的全身性疾病。

**【流行病学】**

本病呈世界性分布。患病率50～300/100万人口，发病率每年2.3～22.8/100万。发病高峰年龄 30～50岁；女性多见，男女比例1:3～14。儿童相对少见。

**【病因和发病机制】**

**(一)病因**

一般认为与遗传易感性和环境等多因素有关。

**1.** **遗传** 尚不肯定。有研究显示与 HLA-Ⅱ 类基因相关，如HLA-DR1、DR2、DR3、DR5、DR8、 DR52 等位基因和 HLA-DQA2, 尤其是与HLA-DR1 相关性明显。

**2.** **环境因素** 一些化学物质，如长期接触聚氯乙烯、有机溶剂、环氧树脂、L-色氨酸、博来霉素、 喷他佐辛等可诱发硬皮样皮肤改变与内脏纤维化。该病在煤矿、金矿和与硅石尘埃接触的人群中发 病率较高，提示在SSc 发病中环境因素占有很重要地位。

3. 性别 育龄期妇女发病率明显高于男性，雌激素与本病发病可能有关。

**4.** **免疫异常** SSc 存在广泛的免疫异常。近年研究发现病毒抗原与自身抗原的交叉反应促使本 病的发生。本病可能是在遗传基础上反复慢性感染以致引起结缔组织代谢及血管异常。

**(二)发病机制**

尚不清楚。目前认为是免疫系统功能失调，激活、分泌多种细胞因子，产生多种自身抗体等引起 血管内皮细胞损伤和活化，刺激成纤维细胞合成过多的胶原，导致血管壁和组织纤维化。

**【病理】**

受累组织广泛的血管病变、胶原增殖、纤维化是本病的病理特点。①血管病变主要见于小动脉、 微细动脉和毛细血管。由于血管壁内皮细胞和成纤维细胞增生，以致血管腔狭窄、血流淤滞，指(趾) 血管数量明显减少。皮肤早期可见真皮层胶原纤维水肿与增生，有淋巴细胞、单核和(或)巨噬细胞、 浆细胞和朗汉斯巨细胞散在浸润。②随着病情进展，水肿消退，胶原纤维明显增多，有许多突起伸入 皮下组织使之与皮肤紧密粘连，表皮变薄，附件萎缩，小动脉玻璃样变。③心脏可见心肌纤维变性和 间质纤维化，血管周围尤为明显。纤维化累及传导系统可引起房室传导障碍和心律失常。可见冠状 动脉小血管壁增厚和心包纤维素样渗出。④肾损害表现为肾入球小动脉和叶间动脉内皮细胞增生以 及血管壁的纤维性坏死，以致肾皮质缺血坏死。肾小球也可有病变。

**【临床表现】**

**1.** **早期表现** 起病隐匿。约80%的病人首发症状为雷诺现象，可先于本病的其他表现(如关节 炎、内脏受累)几个月甚至10余年(大部分5年内)出现。

**2.** **皮肤** 为本病的标志性病变，呈对称性分布。 一般先见于手指及面部，然后向躯干蔓延。典 型皮肤病变一般经过3个时期：①肿胀期：皮肤病变呈非可凹性肿胀，有些病人可有皮肤红斑、皮肤瘙 痒，手指肿胀像香肠一样，活动不灵活，手背肿胀，逐渐波及前臂。②硬化期：皮肤逐渐变厚、发硬，手 指像被皮革裹住，皮肤不易被提起，不能握紧拳头。面部皮肤受损造成正常面纹消失，使面容刻板、鼻 尖变小、鼻翼萎缩变软，嘴唇变薄、内收，口周有皱褶，张口度变小，称“面具脸”,为本病的特征性表现

852 第八篇 风湿性疾病

之一。③萎缩期：经5～10年后进入萎缩期。皮肤萎缩，变得光滑且薄，紧紧贴在皮下的骨面上，关节 屈曲挛缩不能伸直，还可出现皮肤溃疡，不易愈合。受累皮肤如前额、前胸和后背等处可有色素沉着 或色素脱失相间，形成“椒盐征”,也可有毛细血管扩张，皮下组织钙化。指端由于缺血导致指垫组织 丧失，出现下陷、溃疡、瘢痕，指骨溶解、吸收，指骨变短。

3. 关节、肌肉 关节周围肌腱、筋膜、皮肤纤维化可引起关节疼痛。关节炎少见，只有少数病例 出现侵蚀性关节炎。晚期由于皮肤和腱鞘纤维化，发生挛缩使关节僵直固定在畸形位置。关节屈曲 处皮肤可发生溃疡，主要见于指间关节，但大关节也可发生。皮肤严重受累者常有肌无力，为失用性 肌萎缩或疾病累及肌肉，后者可有两种类型： 一为无或仅轻度肌酶升高，病理表现为肌纤维被纤维组 织代替而无炎症细胞浸润；另一种则为典型的多发性肌炎表现。

4. 胃肠道 约70%的病人出现消化道异常。食管受累最常见，表现为吞咽食物时有发噎感，以 及胃灼热感、夜间胸骨后痛，这些均为食管下段功能失调、括约肌受损所致。胃和肠道可出现毛细血 管扩张，引起消化道出血。胃黏膜下毛细血管扩张在内镜下呈宽条带，被称为“西瓜胃”。十二指肠 与空肠、结肠均可受累，因全胃肠低动力症，使蠕动缓慢、肠道扩张，有利于细菌繁殖，导致吸收不良综 合征。肛门括约肌受损可引起大便失禁。

5. 肺 2/3以上的病人有肺部受累，是本病最主要的死亡原因。最早出现的症状为活动后气

短。最常见的肺部病变为间质性肺疾病，其中以非特异性间质性肺炎为主。另一较多见的肺部病变 是肺动脉高压，由于肺动脉和微动脉内膜纤维化和中膜肥厚导致狭窄与闭塞造成，最终进展为右心衰 竭。预后非常差，平均生存期不足2年。肺间质病变多见于弥漫型，而肺动脉高压则多见于CREST 综合征中。

6. 心脏 包括心包、心肌、心脏传导系统病变，与心肌纤维化有关。最常见的为缓慢发展的无症 状心包积液，发生率为16%~40%。心肌受损多见于弥漫皮肤型，表现为呼吸困难、心悸、心前区痛 等。还可见不同程度的传导阻滞和心律失常。临床心肌炎和心脏压塞罕见。有心肌病变者预后差。

7. 肾 肾脏损害提示预后不佳。多见于弥漫型的早期(起病4年内)。表现为蛋白尿、镜下血 尿、高血压、内生肌酐清除率下降等。有时可突然出现急进性恶性高血压和(或)急性肾衰竭。上述 两种情况均称为硬皮病肾危象(renal crisis),也是本病的主要死亡原因。

**8.** **其他** 本病常伴眼干和(或)口干症状。神经系统受累多见于局限型，包括三叉神经痛、腕管 综合征、周围神经病等。本病与胆汁性肝硬化及自身免疫性肝炎密切相关。约半数出现抗甲状腺抗

体，可伴甲状腺功能减退及甲状腺纤维化。

**【分型】**

SSc分为5种亚型。

**1.** **弥漫皮肤型** **SSc(difuse** **cutaneous** **systemic** **sclerosis)** 特点为皮肤纤维化。除累及 肢体远端和近端、面部和颈部外，尚可累及胸部和腹部皮肤。本型病情进展快，预后较差，10年生存 率50%左右。多伴有内脏病变。抗Scl-70抗体阳性率高。

**2.** **局限皮肤型SSc(limited** **cutaneous** **systemic** **sclerosis** **)** 特点为皮肤病变局限于肘 (膝)的远端，可有颜面和颈部受累。该型进展慢。 CREST 综合征为本病的一种特殊类型，表现为软 组织钙化(calcinosis)、雷诺现象(Raynaud phenomenon)、食管运动功能障碍(esophageal dysmotility)、硬 指(sclerodactyly)及毛细血管扩张(telangiectasis);抗着丝点抗体(ACA) 阳性率高。

3. 无皮肤硬化的SSc(systemic sclerosis sine scleroderma) 具有SSc 的雷诺现象、特征 性的内脏器官表现和血清学异常，但临床无皮肤硬化的表现。

4. 硬皮病重叠综合征 (scleroderma overlap syndrome) 上述3种情况中的任意一种与诊 断明确的类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎同时出现。常见抗PM-Scl、抗 U1RNP

抗体阳性。

5. 未分化 SSc(undifferentiated systemic sclerosis) 具有雷诺现象，并伴有SSc 的某些临



第十一章 系统性硬化症 **853**

床和(或)血清学特点，但无SSc 的皮肤增厚。

**【实验室和影像学检查】**

血沉正常或轻度升高，可有免疫球蛋白增高，90%以上ANA 阳性。抗拓扑异构酶I(Scl-70)抗体 是本病的特异性抗体，见于20%～56%的病例。 ACA 阳性多见于局限型，尤其在CREST 综合征较多 见。抗Scl-70阳性者较阴性者肺间质病变多见。抗核仁抗体阳性率为30%～40%,包括抗RNA 聚合 酶I/Ⅲ 抗体、抗PM-Scl抗体等。

食管受累者吞钡透视可见食管蠕动减弱、消失，以至整个食管扩张或僵硬。高分辨CT 对早期肺 间质病变敏感，显示网格影、蜂窝影、条索影及磨玻璃影等。无创性超声心动检查可发现早期肺动脉 高压，确诊需要右心导管检查。

**【诊断与鉴别诊断】**

**(一)诊断**

根据雷诺现象、皮肤表现、特异性内脏受累以及特异性抗体等，可依据以下2个标准诊断。

**1.1980年美国风湿病学会制定的** **SSc** **分类标准**

(1)主要指标：近端皮肤硬化：对称性手指及掌指(或跖趾)关节近端皮肤增厚、紧硬，不易提起。 类似皮肤改变可同时累及肢体的全部、颜面、颈部和躯干。

(2)次要指标：①指端硬化：硬皮改变仅限于手指；②指端凹陷性瘢痕或指垫变薄：由于缺血导致 指尖有下陷区，或指垫消失；③双肺底纤维化：标准立位胸片双下肺出现网状条索、结节、密度增加，亦 可呈弥漫斑点状或蜂窝状，并已确定不是由原发于肺部疾病所致。

具备上述主要指标或≥2个次要指标者，可诊断为SSc。

2.2013年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟制定的SSc分类标准新标准适用于任何可疑患有 SSc 的病人，但不适用于除手指外皮肤增厚或临床表现用硬皮病样病变解释更为合理的病人。病人 总分≥9分可诊断为SSc(表8-11-1)。

**表8-11-12013年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟联合制定的SSc分类标准**

**项** **目** **亚** **项** **权重/分数**

向掌指关节近端延伸的双手手指皮肤增厚(充分 [9](#_bookmark18)

条件)

手指皮肤增厚(只计算较高分) 手指肿胀 [2](#_bookmark19)

手指指端硬化(掌指关节远 [4](#_bookmark20)

端，但近端指间关节近端)

指尖病变(只计算较高分) 指尖溃疡 [2](#_bookmark21)

指尖凹陷性瘢痕 [3](#_bookmark22)

毛细血管扩张 [2](#_bookmark23)

甲襞毛细血管异常 [2](#_bookmark24)

肺动脉高压和(或)间质肺疾病(最高得分2分) 肺动脉高压 [2](#_bookmark25)

间质肺疾病 [2](#_bookmark26)

雷诺现象 [3](#_bookmark27)

SSc相关自身抗体 抗着丝点抗体 [3](#_bookmark28)

抗着丝点抗体、抗拓扑异构酶I(抗Scl-70)抗 抗拓扑异构酶I抗体

体、抗核糖核酸聚合酶Ⅲ抗体(最高得分3分) 抗核糖核酸聚合酶Ⅲ抗体

**(二)鉴别诊断**

**1.** **局灶硬皮病** 特点为皮肤界限清楚的斑片状(硬斑病)或条状(线状硬皮病)硬皮改变，主要 见于四肢。累及皮肤和深部组织而无内脏和血清学改变。

**2.** **嗜酸性筋膜炎** 多见于男性，往往在剧烈活动后发病。表现为四肢皮肤肿胀，紧绷，快速变

854 第八篇 风湿性疾病

硬，筋膜的炎症和纤维化引起皮肤出现“沟槽征”。皮肤可以捏起，不累及手指，无雷诺现象，无其他 系统性病变，外周血嗜酸性粒细胞增加。

3. 其他 应与硬肿病、硬化性黏液性水肿、肾源性系统性硬化等疾病鉴别。

【治疗】

本病尚无特效药物。早期治疗的目的是阻止新的皮肤和脏器受累，而晚期治疗的目的在于改善 已有的症状。

1. 糖皮质激素 可减轻早期或急性期的皮肤水肿，但不能阻止皮肤纤维化。对炎性肌病、间质 性肺疾病的炎症期有一定疗效；糖皮质激素与SSc 肾危象的风险增加有关，应用时需监测血压和肾 功能。

**2.** **免疫抑制剂** 主要用于合并脏器受累者。包括环孢素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替 麦考酚酯等。与糖皮质激素合用可提高疗效和减少糖皮质激素用量。

**3.** **雷诺现象** 需戒烟，手足保暖。钙通道阻滞剂是治疗雷诺现象的一线药物，严重雷诺现象者 可考虑使用5-磷酸二酯酶抑制剂、氟西汀、前列环素类似物等。

**4.** **指端溃疡** 可使用前列环素类似物、5-磷酸二酯酶抑制剂或内皮素受体拮抗剂以减少新发 溃疡。

**5.** **肺动脉高压** 氧疗、利尿剂和强心剂以及抗凝。可考虑应用内皮素受体拮抗剂、5-磷酸二酯酶 抑制剂、前列环素类似物及利奥西呱等。

**6.** **肺间质疾病** 早期可用糖皮质激素以抑制局部免疫反应，已证实环磷酰胺对SSc 间质性肺疾 病有效。存在器官衰竭风险时可考虑干细胞移植。

**7.** **硬皮病肾危象** 尽早使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 治疗。肾衰竭可行血液透析或腹 膜透析治疗。

**8.** **胃肠道病变** 反流性食管炎病人应少食多餐，餐后取立位或半卧位。质子泵抑制剂可用于治 疗 SSc相关的胃食管反流、预防食管溃疡及狭窄发生。促胃动力药物可改善SSc相关的胃肠动力失 调症状。间断或定期使用抗生素可以治疗有症状的小肠细菌过度生长。营养不良者应积极补充蛋白 质、维生素和微量元素。

**【预后】**

本病通常缓慢发展。局限型预后一般较好。弥漫型(尤其是年长者)由于肺、肾、心脏的损害容

易导致死亡，故预后较差。

(郑 毅)







**第十二章复发性多软骨炎**



复发性多软骨炎(relapsing polychondritis,RP)是一种罕见的、病因及发病机制不甚清楚的免疫介 导的全身性炎症性疾病，主要累及含有软骨结构及蛋白聚糖成分的器官。发病年龄多在40～60岁， 无性别差异。临床上有30%左右的病人同时合并其他自身免疫病，如各种系统性血管炎、弥漫性结 缔组织病等或血液系统疾病如骨髓异常增生综合征等。

**【临床表现】**

本病异质性很强，临床表现呈现反复发作和缓解的特点。主要表现为耳、鼻、咽喉、气管、支气管 的炎症，还可累及心血管、关节、眼、皮肤和肾脏。

最常见和特征性的表现是耳廓软骨炎，出现突发的耳廓红肿疼痛， 一般不累及耳垂，几天至几 周可自行消退，常反复发作致外耳廓松弛、塌陷、畸形和局部色素沉着，称为“菜花耳”“松软耳”。 外耳道狭窄、中耳炎症、咽鼓管阻塞可导致传导性耳聋。还可累及内耳，出现听力下降和(或)前庭 功能受累。累及鼻软骨可出现鼻塞、流涕、鼻出血、鼻黏膜糜烂及鼻硬结等，反复发作可导致“鞍 鼻”畸形。约半数病人累及咽喉、气管及支气管软骨，表现为咽喉部疼痛和压痛、声音嘶哑、刺激性 咳嗽、呼吸困难和吸气性喘鸣，常合并呼吸道感染。咽喉和会厌软骨炎症可导致上呼吸道塌陷，造 成窒息，严重者需行气管切开术。约30%的病人可累及心血管系统，表现为心肌炎、心内膜炎或心 脏传导阻滞、主动脉瓣关闭不全，以及大、中、小血管炎。关节炎很常见，多为不对称的非侵蚀性关 节炎。眼炎也十分常见，可以表现为巩膜炎、巩膜外层炎、结膜炎、葡萄膜炎、视网膜血管炎或视神 经炎等。皮肤表现无特异性，可出现结节性红斑、紫癜、黏膜溃疡、网状青斑、指端坏死等。肾脏病 变表现为镜下血尿、蛋白尿或管型尿，反复发作可导致严重肾炎和肾功能不全，肾动脉受累可引起 高血压。

**【实验室和其他检查】**

无特异性实验室检查，抗软骨细胞抗体阳性及抗Ⅱ型胶原抗体阳性有助于诊断。胸部CT 和纤维 支气管镜检查可发现气管、支气管普遍狭窄。

**【诊断与鉴别诊断)**

因起病隐匿，发病率低，且临床表现复杂，特异性差，症状涉及多学科，以及医务人员对该疾病认 识不足，本病十分容易误诊漏诊，因此诊断是个巨大的挑战。临床上仍沿用1986年Michet等提出的 诊断标准。

(1)主要标准：①耳软骨炎；②鼻软骨炎；③喉、气管软骨炎。

(2)次要标准：①眼部症状：结膜炎，巩膜炎，巩膜外层炎，葡萄膜炎；②听力障碍；③眩晕：前庭综 合征；④血清阴性多关节炎。

2项主要标准，或者1项主要标准加2项次要标准可确诊。

耳部病变应与外伤、冻疮、丹毒、慢性感染、痛风、梅毒等鉴别。鼻软骨炎需要与各种肉芽肿性疾 病如肉芽肿性多血管炎、结核、梅毒等疾病鉴别。

**【治疗】**

急性发作期应卧床休息，注意保持呼吸道通畅，预防窒息。症状不严重的病人可以给予非甾体抗 炎药。严重的病人应用糖皮质激素，起始剂量为0.5～1mg/(kg ·d),对有咽喉、气管及支气管、眼、内 耳等累及的急性重症病人，激素的剂量可酌情增加，甚至行大剂量甲泼尼龙冲击治疗。症状好转后可

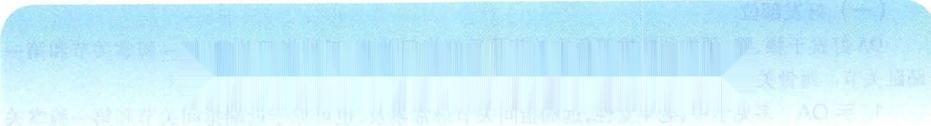
856 第八篇 风湿性疾病

逐渐减量，以最小维持剂量维持1～2年或更长时间。可酌情加用免疫抑制剂如环磷酰胺、甲氨蝶呤、 硫唑嘌呤、环孢素等。氨苯砜对部分病人的软骨炎症和关节炎可能有效。持续气道内正压通气可以 防止软化的气道塌陷，减轻气体陷闭。对多处或较广泛的气管或支气管狭窄，可以在纤维支气管镜下 或X 线引导下置入金属支架。有气道受累或合并其他疾病的病人预后较差。

(张志毅)







**第十三章骨关节炎**

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是一种以关节软骨损害为主，并累及整个关节组织的最常见的关节 疾病，最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害。表现为关节疼痛、僵硬、肥大 及活动受限，曾称骨关节病、退行性关节病。本病好发于中老年人，是老年人致残的主要原因。随着 人口老龄化进程加快和肥胖的患病率增加，骨关节炎的患病率越来越高。

**【流行病学】**

患病率和年龄、性别、民族以及地理因素有关，且因骨关节炎的定义、部位不同而各异。黑种 人OA 比白种人多见，中国人髋关节OA 患病率低于西方人。女性手OA 多见，高龄男性髋关节受 累多于女性。国外报道超过44岁的症状性膝OA 患病率为7%～17%,我国尚无大规模流行病学 数据。

**【病因和发病机制)**

**1.** **病因** OA 主要的发病危险因素包括病人年龄，性别，肥胖，遗传易感性，关节结构及力线异 常，创伤，长期从事反复使用某些关节的职业或剧烈的文体活动，吸烟以及存在其他疾病等。年龄是 与 OA 最密切相关的危险因素，超过75岁的人中有80%以上受到OA 的影响。尽管这是一种年龄相 关性疾病，但OA 并不是老化的必然结果。女性OA 的发生概率是男性的两倍，尤其是50岁以后女性 的患病率显著增加，特别是膝关节OA。 肥胖是OA 的另一个重要危险因素，而且是可以改变的危险 因素。

**2.** **发病机制** OA 的发病是外界多种因素对易感个体作用的结果。生物机械学、生物化学、炎症 基因突变及免疫学因素都参与了OA 的发病过程。这些因素引发级联退行性反应，最终导致OA 病人 出现关节软骨的特征性改变，并影响到所有关节结构。可以认为OA 是一组由不同病因和多种因素 重叠引发的疾病，因此 OA 是一种异质性疾病，可能存在不同的亚型。

**【病理】**

以关节软骨损害为主，还累及整个关节，包括软骨下骨、滑膜、韧带、关节囊和关节周围肌肉，最终 发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面损害。

**1.** **软骨** 软骨变性是OA 最基本的病理改变。初起表现为局灶性软化，失去正常弹性，继而出现 微小裂隙、粗糙、糜烂、溃疡，软骨大片脱落可致软骨下骨板裸露。镜检可见关节软骨渐进性结构紊乱 和变性，软骨细胞减少，基质黏液样变，软骨撕裂或微纤维化，溃疡面可被结缔组织或纤维软骨覆盖及 新生血管侵入，最终全层软骨消失。

**2.** **软骨下骨** 软骨下骨出现增厚和硬化，关节边缘骨赘(osteophyte) 形成；关节近旁出现骨囊肿。

**3.** **滑膜** 滑膜炎很普遍，但一般认为较类风湿关节炎程度轻得多。

**【临床表现】**

一般起病隐匿，进展缓慢。主要表现为受累关节及其周围疼痛、压痛、僵硬、肿胀、关节骨性肥大 和功能障碍。临床表现随受累关节而异。疼痛多发生于活动以后，休息可以缓解。随着病情进展，负 重时疼痛加重，甚至休息时也可发生疼痛，夜间可痛醒。由于软骨无神经支配，疼痛主要由关节其他 结构如滑膜、骨膜、软骨下骨及关节周围的肌肉韧带等受累引起。

晨僵时间较短， 一般不超过30分钟。部分病人有疼痛的外周和中枢敏化的表现，疼痛严重而持 续者，常伴发焦虑和抑郁状态。

**858** 第八篇 风湿性疾病

**(** **一)好发部位**

OA 好发于膝、髋、颈椎和腰椎等负重关节及远端指间关节、近端指间关节、第一腕掌关节和第一 跖趾关节。跗骨关节、踝关节、肩锁关节、颞下颌关节和肘关节也可累及。

1. 手 OA 多见于中、老年女性，远端指间关节最常累及，也可见于近端指间关节和第一腕掌关 节。特征性表现为指间关节伸面内、外侧骨样肿大结节，位于远端指间关节者称Heberden结节，位于 近端指间关节者称Bouchard结节，具遗传倾向。近端及远端指间关节水平样弯曲形成蛇样畸形。部 分病人可出现屈曲或侧偏畸形。第一腕掌关节因骨质增生可出现“方形手”。

2. 膝 OA 早期以疼痛和僵硬为主，单侧或双侧交替，多发生于上下楼时。关节胶化(articular gelling)指在晨起或久坐后，初站立时感觉关节不稳定，需站立片刻并缓慢活动一会儿才能迈步。体 格检查可见关节肿胀、压痛、骨摩擦感以及膝内翻畸形等。随着病情进展，可出现行走时失平衡，下 蹲、下楼无力，不能持重、活动受限、关节挛曲。可出现关节在活动过程中突然打软。还可出现关节活 动时的“绞锁现象”(可因关节内的游离体或漂浮的关节软骨碎片所致)。少数病人关节周围肌肉萎 缩，多为失用性。

**3.** **髋关节** **OA** 多见于年长者，男性患病率较高。主要症状为隐匿发生的疼痛，可放射至臀外 侧、腹股沟、大腿内侧，有时可集中于膝而忽略真正病变部位。体格检查可见不同程度的活动受限和 跛行。

**4.** **足** **OA** 以第一跖趾关节最常见。症状可因穿过紧的鞋子而加重。跗骨关节也可累及。部分 可出现关节红、肿、热、痛，类似痛风的表现，但疼痛程度较痛风为轻。体征可见骨性肥大和外翻。

**(二)** **OA** **的特殊类型**

1. 全身性OA 多见于中年以上女性，典型表现累及多个指间关节，有Heberden结节和Bouchard 结节，还同时存在至少3个部位如膝、髋、脊柱的累及，预后良好。此型OA 之所以被列为特殊类型， 乃因除上述临床表现外，还与HLA-A1、B8 等遗传基因相关。

**2.** **侵蚀性炎症性OA** 主要累及指间关节，有疼痛和压痛，可发生冻胶样囊肿，有明显的炎症表 现。放射学检查可见明显的骨侵蚀。

3. 弥漫性特发性骨肥厚 (difuse idiopathic skeletal hyperostosis,DISH) 以脊椎边缘骨 桥形成及外周关节骨赘形成为特征，多见于老年人，与HLA-B27 不相关。

**4.** **快速进展性OA** 多见于髋关节，疼痛剧烈。6个月内关节间隙减少2mm或以上者即可诊断。

**【实验室和影像学检查】**

无特异的实验室检查指标。血沉、C 反应蛋白大多正常或轻度升高，RF 和自身抗体阴性。关 节液为黄色，黏度正常，凝固试验阳性，白细胞数低于2×10⁶/L,葡萄糖含量很少、低于血糖水平 之半。

放射学检查对本病诊断十分重要，典型X 线表现为受累关节软骨下骨质硬化、囊变，关节边缘骨 赘形成，受累关节间隙狭窄。关节超声和磁共振显像能显示早期软骨病变，半月板、韧带等关节结构 异常，有利于早期诊断。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **诊断** OA 一般依据临床表现和X 线检查，并排除其他炎症性关节疾病而诊断。美国风湿病 学会提出了关于手、膝和髋OA 的分类标准，见表8-13-1,表8-13-2和表8-13-3。

**表** **8** **-** **1** **3** **-** **1** **手** **O** **A** **分** **类** **标** **准** **(** **1** **9** **9** **0** **年** **)**

临床标准：具有手疼痛、酸痛和晨僵并具备以下4项中至少3项可诊断手OA

(1)10个指定关节中硬性组织肥大≥2个

(2)远端指间关节硬性组织肥大≥2个

(3)掌指关节肿胀少于3个

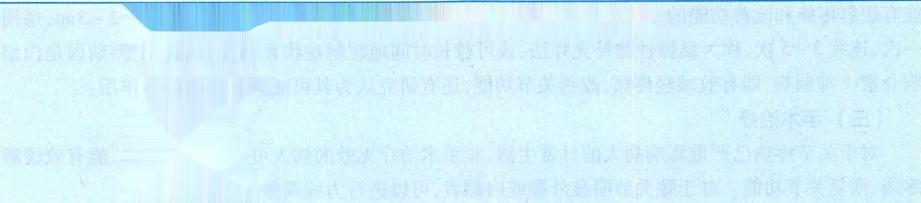
(4)10个指定的指关节中关节畸形≥1个

(10个指定关节是指双侧第2、3指远端和近端指间关节及第1腕掌关节)

0气记

第十三章 骨 关 节 炎 **859**

表8-13**-2** **膝OA** **分类标准(1986年)**



1.临床标准：具有膝痛并具备以下6项中至少3项可诊断膝OA

(1)年龄≥50岁

(2)晨僵<30分钟

(3)骨摩擦感

(4)骨压痛

(5)骨性肥大

(6)膝触之不热

2.临床加放射学标准：具有膝痛和骨赘并具备以下3项中至少1项可诊断膝OA

(1)年龄≥40岁

(2)晨僵<30分钟

( 3 ) 骨 摩 擦 感

表8-1**3-3** **髋OA** **分类标准(1991年)**



临床加放射学标准：具有髋痛并具备以下3项中至少2项可诊断髋OA

(1)血沉≤20mm/h

(2)X 线示股骨头和(或)髋臼骨赘

( 3 ) X 线 示 髋 关 节 间 隙 狭 窄 [ 上 部 、 轴 向 和 ( 或 ) 内 侧 ]

2. 鉴别诊断 手和膝OA 应与类风湿关节炎、银屑病关节炎、假性痛风等鉴别；髋OA 应与髋关 节结核、股骨头无菌性坏死鉴别。脊柱OA 应与脊柱关节炎鉴别。

**【治疗】**

治疗的目的在于缓解疼痛，保护关节功能，改善生活质量。治疗应个体化，根据不同情况指导病 人进行非药物治疗和药物治疗。

**(** **一)非药物治疗**

是骨关节炎治疗不可或缺的一部分，包括病人教育和自我调理。对每一位病人都要进行针对性 病人教育，筛查易感因素，治疗要考虑可能的病因及疼痛的程度，并针对导致疼痛的可改变因素进行 管理，如是否存在关节对线不良、肌肉无力，超重和肥胖以及同时合并焦虑抑郁情绪等。治疗包括避 免导致关节疼痛的活动，增加肌肉的力量，改善关节功能，进行神经肌肉训练，改善本体感觉，通过辅 助支具、手杖等减轻或重新分配关节负重。肥胖的病人减轻体重就可以有效减轻骨关节炎的症状。 很多锻炼方式如慢跑、太极拳等对骨关节炎有效，但如何增加病人的依从性是个巨大的挑战。 一些理 疗方法如针灸、水疗、蜡疗等也有一定的疗效。

**(二)药物治疗**

药物治疗包括控制症状药物、改善病情药物及软骨保护剂。

**1.** **控制症状药物** NSAIDs 既有止痛又有抗炎作用，是最常用的一类控制OA 症状的药物。应使 用最低有效剂量，短疗程，药物种类及剂量的选择应个体化。轻症病人首先局部外用NSAIDs 制剂和 (或)辣椒碱乳剂，可减轻关节疼痛，不良反应小。外用药物无法缓解的病人可以口服非甾体抗炎药。 其主要不良反应有胃肠道症状、肾或肝功能损害、可增加心血管不良事件发生的风险(具体药物应用 参见本篇第三章)。对乙酰氨基酚因疗效有限，不良反应多，已不推荐作为 OA 止痛的首选药物。 NSAIDs 不能充分缓解疼痛或有用药禁忌时，可考虑用弱阿片类药物，这类药物耐受性较好而成瘾性 小，如曲马多等。对部分伴有疼痛敏化的病人可给予抗抑郁药物如度洛西汀等。应避免全身使用糖 皮质激素，但对于急性发作的剧烈疼痛、夜间痛、关节积液等严重病例，关节内注射激素能迅速缓解症 状，疗效持续数周至数个月，但在同一关节不应反复注射，注射间隔时间不应短于3个月。

**2.** **改善病情药物及软骨保护剂** 目前尚未有公认的保护关节软骨、延缓OA 进展的理想药物。 临床上常用的药物如氨基葡萄糖、硫酸软骨素、双醋瑞因和关节内注射透明质酸等，循证医学证据不

**860** 第八篇 风湿性疾病

一致，可能有一定的作用。氨基葡萄糖和硫酸软骨素作为关节的营养补充剂，对轻至中度OA 病人可 能有缓解疼痛和改善功能的作用。对于轻至中度OA 病人，关节腔注射透明质酸，每次2～3ml,每周 一次，连续3～5次，称为黏弹性物补充疗法，或可较长时间地缓解症状和改善功能。双醋瑞因是白细 胞介素-1抑制剂，能有效减轻疼痛，改善关节功能，还有研究认为其可能具有结构调节作用。

**(三)手术治疗**

对于关节疼痛已严重影响病人的日常生活、非手术治疗无效的病人可行关节置换术，能有效缓解 疼痛、恢复关节功能。对于膝关节明显外翻或内翻者，可以进行力线调整手术。

**【预后】**

该病有一定的致残率。在美国，OA 是导致50岁以上男性工作能力丧失的第2位原因(仅次于缺 血性心脏病),也是中年以上人群丧失劳动能力、生活不能自理的主要原因。我国尚无大规模的流行 病学调查数据。

(张志毅)







**第十四章痛** **风**

痛风(gout)是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致的一组异质性疾病，其临床特征为血清尿 酸(uric acid)升高、反复发作性急性关节炎、痛风石及关节畸形、尿酸性肾结石、肾小球、肾小管、肾间 质及血管性肾脏病变等。分为原发性、继发性和特发性3类，原发性痛风占绝大多数。

本病见于世界各地，由于受地域、民族、饮食习惯的影响，痛风患病率差异较大，并随年龄及血清 尿酸浓度升高和持续时间而增加。据估计，我国痛风的患病率为1%～3%。

**【病因和发病机制】**

病因和发病机制尚不十分清楚。

**1.** **高尿酸血症的形成** 详见本书第七篇第二十七章。

**2.** **痛风的发生** 原发性痛风是先天性的，由遗传因素和环境因素共同致病，绝大多数为尿酸排 泄障碍，具有一定的家族易感性。继发性痛风主要由于肾脏疾病、药物、肿瘤化疗或放疗等所致。特 发性痛风是原因未知的痛风。临床上5%~15%高尿酸血症病人会发展为痛风。急性关节炎是由于 尿酸盐结晶沉积引起的炎症反应。长期尿酸盐结晶沉积招致单核细胞、上皮细胞和巨噬细胞浸润，形 成异物结节即痛风石。

**【临床表现】**

临床多见于40岁以上男性，女性多在更年期后发病，近年发病有年轻化趋势。常有家族遗传史。 表现为高尿酸血症、反复发作的急性关节炎、痛风石及慢性关节炎、尿酸性肾结石、痛风性肾病、急性 肾功能衰竭。常伴有肥胖、高脂血症、高血压、糖耐量异常或2型糖尿病、动脉硬化和冠心病等。痛风 自然病程分为以下3个阶段。

**(** **一** **)无症状期**

仅有波动性或持续性高尿酸血症，从血尿酸增高至症状出现的时间可达数年，有些可终身不出现症状。

**(二)急性关节炎期及间歇期**

常有以下特点：①多在午夜或清晨突然起病，关节剧痛；数小时内受累关节出现红、肿、热、痛和功 能障碍；②单侧第1跖趾关节最常见；③发作呈自限性，多于2周内自行缓解；④可伴高尿酸血症，但 部分急性发作时血尿酸水平正常；⑤关节液或痛风石中发现尿酸盐结晶；⑥秋水仙碱可迅速缓解症 状；⑦可伴有发热等。间歇期是指两次痛风发作之间的无症状期。

**(三)痛风石及慢性关节炎期**

痛风石是痛风的特征性临床表现，典型部位在耳廓，也常见于关节周围以及鹰嘴、跟腱、髌骨滑囊 等处。外观为大小不一的、隆起的黄白色赘生物，表面菲薄，破溃后排出白色粉状或糊状物。慢性关 节炎多见于未规范治疗的病人，受累关节非对称性不规则肿胀、疼痛，关节内大量沉积的痛风石可造 成关节骨质破坏。

**(** **四** **)** **肾** **脏**

主要表现在以下3方面：

**1.** **痛风性肾病** 起病隐匿，临床表现为尿浓缩功能下降，出现夜尿增多、低比重尿、低分子蛋白 尿、白细胞尿、轻度血尿及管型等。晚期可出现肾功能不全及高血压、水肿、贫血等。

**2.** **尿酸性肾石病** 可从无明显症状至肾绞痛、血尿、排尿困难、肾积水、肾盂肾炎或肾周围炎等

**862** 第八篇 风湿性疾病

62记

|  |  |
| --- | --- |
| 表现不等。纯尿酸结石能被X 线透过而不显影。  3. 急性肾衰竭大量尿酸盐结晶堵塞肾小管、肾盂甚至输尿管，病人突然出现少尿甚至无尿，可 发展为急性肾衰竭。  **【实验室和其他检查】**  **1.** **血尿酸测定** 成年男性血尿酸值为208～416μmol/L(3.5～7.0mg/dl), 女性为149~  358μmol/L(2.5～6.0mg/dl),绝经后接近于男性。血尿酸存在较大波动，应反复监测。  **2.** **尿尿酸测定** 限制嘌呤饮食5天后，每日尿酸排出量超过3.57mmol(600mg), 可认为尿酸生  成增多。  **3.** **关节液或痛风石内容物检查** 偏振光显微镜下可见双折光的针形尿酸盐结晶。  **4.** **超声检查** 关节超声检查可见双轨征或不均匀低回声与高回声混杂团块影，是痛风比较特异 的表现。  **5.X** **线检查** 可见软组织肿胀、软骨缘破坏、关节面不规则，特征性改变为穿凿样、虫蚀样骨质 缺损。  **6.** **电子计算机X** **线体层显像** **(CT)** **与磁共振显像** **(MRI)** **检查** CT 在受累部位可见不均匀斑 点状高密度痛风石影像；双能CT 能特异性地识别尿酸盐结晶，可作为影像学筛查手段之一，可辅助诊 断痛风，但应注意假阳性。 MRI 的 T, 和 T₂ 加权图像呈斑点状低信号。  **【诊断与鉴别诊断】**  **1.** **诊断** 目前采用2015年美国风湿病学会(ACR) 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR) 共同制定的痛 风分类标准(表8-14-1)。  **2.** **鉴别诊断** 应与化脓性关节炎、创伤性关节炎、反应性关节炎、类风湿关节炎、焦磷酸钙沉积 病相鉴别。  **表8-14-1** **2015年ACR/EULAR** **痛风分类标准** | |
| **类** **别**  **评分** | |
| 第一步：适用标准(符合准入标准方可应用 本标准)  第二步：确定标准(金标准，直接确诊，不必 进入分类诊断)  第三步：分类标准(符合准入标准但不符合 确定标准时) | 存在至少一个外周关节或滑囊肿胀、疼痛或  压痛  偏振光显微镜镜检证实在(曾)有症状关节  或滑囊或痛风石中存在尿酸钠结晶  ≥8分即可诊断为痛风 |
| 临床表现：  受累的有症状关节、滑囊分布  累及踝关节或足中段(非第一跖趾关节)单或寡关节炎 1  累及第一跖趾关节的单或寡关节炎 [2](#_bookmark29)  发作时关节症状特点：(1)受累关节皮肤发红(主诉或查体);(2)受累关节触痛或压痛；(3)活动障碍  符合1个特点 [1](#_bookmark2)  符合2个特点 [2](#_bookmark3)  符合3个特点 [3](#_bookmark4)  发作时间特点(符合以下3条中的2条，无论是否进行抗炎治疗):(1)疼痛达峰<24小时；(2)症状缓  解≤14天；(3)2次发作期间疼痛完全缓解  有1次典型发作 [1](#_bookmark30)  反复典型发作 [2](#_bookmark7)  有痛风石临床证据：皮下灰白色结节，表面皮肤薄，血供丰富，皮肤破溃后可向外排出粉笔屑样尿酸4 盐结晶；典型部位；关节、耳廓、鹰嘴滑囊、手指、肌腱(如跟腱) | |

第十四章 痛 风 **863**

|  |
| --- |
| 续表 |
| **类** **别**  **评分** |
| 实验室检查  血尿酸水平(尿酸氧化酶法):应在距离发作4周后、还未行降尿酸治疗的情况下进行检测，有条件者 可重复检测；取检测的最高值进行评分  <4mg/dl(<240μmol/L)  6~<8mg/dl(360~<480μmol/L)  2  3  4  8~<10mg/dl(480~<600μmol/L)  ≥10mg/dl(≥600μmol/L)  对发作关节或者滑囊的滑液进行分析(应由受过培训者进行评估)  未做  0  -2  尿酸盐阴性 |
| 影像学特征  存在(曾经)有症状关节滑囊尿酸盐沉积的影像学表现：关节超声有“双轨征”;双能CT 有尿酸盐沉 4  积(任一方式)  存在痛风关节损害的影像学证据：X 线显示手和(或)足至少1处骨侵蚀 [4](#_bookmark31) |
| **【预防和治疗】**  痛风防治目的：①控制高尿酸血症，预防尿酸盐沉积；②迅速控制急性关节炎发作；③防止尿酸结 石形成和肾功能损害。  **(** **一)非药物治疗**  痛风病人应遵循下述原则：①限酒；②减少高嘌呤食物摄入；③防止剧烈运动或突然受凉；④减少 富含果糖饮料摄入；⑤大量饮水(每日2000ml以上);⑥控制体重；⑦增加新鲜蔬菜摄入；⑧规律饮食 和作息；⑨规律运动；⑩禁烟。  **(二)药物治疗**  **1.** **急性痛风关节炎的治疗** 秋水仙碱、非甾类抗炎药(NSAIDs) 和糖皮质激素是急性痛风性关 节炎治疗的一线药物，应尽早使用。急性发作期不进行降尿酸治疗，但已服用降尿酸药物者不需停 用，以免引起血尿酸波动，导致发作时间延长或再次发作。  (1)非甾类抗炎药：可有效缓解急性痛风关节炎症状。常用药物：吲哚美辛、双氯芬酸、依托考昔 等。常见不良反应有胃肠道溃疡及出血，应警惕心血管系统不良反应。活动性消化性溃疡禁用，伴肾 功能不全者慎用。  (2)秋水仙碱：小剂量秋水仙碱(1.5mg/d) 有效，且不良反应少，在48小时内使用效果更好。  (3)糖皮质激素：用于NSAIDs、 秋水仙碱治疗无效或禁忌、肾功能不全者。短期口服中等剂量糖 皮质激素或关节腔注射对急性痛风关节炎有明显疗效亦可行。  **2.** **发作间歇期和慢性期的处理** 对急性痛风关节炎频繁发作(>2次/年),有慢性痛风关节炎或 痛风石的病人，应行降尿酸治疗。治疗目标是血尿酸<6mg/dl并终身保持。对于有痛风石、慢性关节 炎、痛风频繁发作者，治疗目标是血尿酸<5mg/dI,但不应低于3mg/dl。  目前降尿酸药物主要有抑制尿酸生成、促进尿酸排泄药物两类。单一药物疗效不好、血尿酸明显 升高、痛风石大量形成时可合用两类降尿酸药物。其他药物有碱性药物和尿酸氧化酶等。  (1)抑制尿酸合成药物：抑制黄嘌呤氧化酶，阻断次黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸，从而降低血尿酸 水平。  1)别嘌醇(allopurinol):从50～100mg/d 开始，最大剂量600mg/d。 不良反应包括胃肠道症状、皮 疹、药物热、肝酶升高、骨髓抑制等。有条件时亚裔人群在用药前可行HLA-B\*5801 检测。  2)非布司他(febuxostat):不完全依赖肾脏排泄，可用于轻至中度肾功能不全者。从20～40mg/d |

**864** 第八篇 风湿性疾病

开始，最大剂量80mg/d。 不良反应主要有肝功能异常、腹泻等。

(2)促进尿酸排泄的药物：抑制尿酸经肾小管重吸收，增加尿酸排泄，降低血尿酸。主要用于尿 酸排泄减少型、对别嘌醇过敏或疗效不佳者；有尿酸性结石者不宜使用。用药期间应碱化尿液并保持 尿量。

1)苯溴马隆(benzbromarone):初始剂量25mg/d,最大剂量100mg/d。 不良反应包括胃肠道症状、 皮疹、肾绞痛、粒细胞减少等，罕见严重的肝毒性。

2)丙磺舒(probenecid):初始剂量0.5g/d,最大剂量2g/d。 对磺胺过敏者禁用。

降尿酸治疗初期预防性使用小剂量秋水仙碱(0.5～1mg/d)3~6 个月，可减少降尿酸过程中出现 的痛风急性发作。

3. 伴发疾病的治疗 痛风常伴发代谢综合征中的一种或数种，如高血压、高脂血症、肥胖症、2型 糖尿病等，应积极治疗。降压药应选择氯沙坦或氨氯地平，降脂药选择非诺贝特或阿托伐他汀等。合 并慢性肾病者使用对肾功能影响小的降尿酸药物，并在治疗过程中密切监测不良反应。

(三)手术治疗

必要时可选择剔除痛风石，对残毁关节进行矫形等手术治疗。

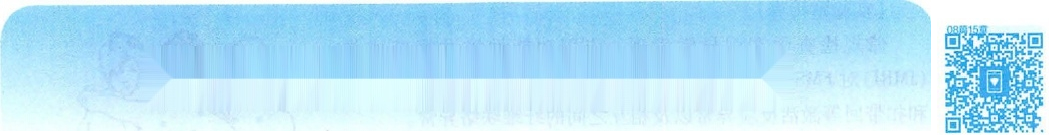
**【预后】**

痛风是一种慢性和严重的疾病，可致生活质量下降，预期寿命降低，但可以有效治疗。

( 郑 毅 )







**第十五章纤维肌痛综合征**

纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome,FMS)是一种以全身弥漫性疼痛及发僵为主要临床特 征，并常伴有疲乏无力、睡眠障碍、情感异常和认知功能障碍等多种其他症状的慢性疼痛性非关节 性风湿病，该病在特殊部位有压痛点。患病率约为2%,其中女性为3.4%,男性为0.5%。该病的 患病率与年龄存在线性增加的关系，在70～79岁达到患病高峰。病人的平均年龄为49岁，其中 90%为女性。

**【病因和发病机制】**

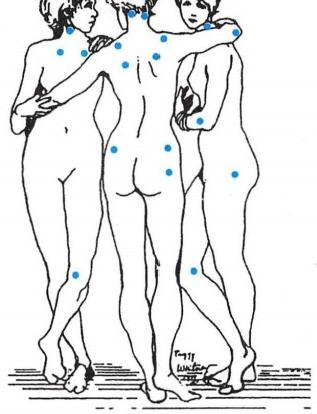
FMS 病因不清，目前认为与睡眠障碍、神经内分泌变化、免疫紊乱、 一些体内正常存在的氨基酸浓 度改变及心理因素有关。继发于外伤、骨关节炎、类风湿关节炎及肿瘤等非风湿病者称为继发性 FMS。 如不伴有其他疾患，则称为原发性FMS。

本病发病机制不清，有研究证明FMS 病人肌肉的疼痛来源于神经末梢，即疼痛感受器。机械性 牵拉、挤压、P 物质、缓激肽、钾离子等化学刺激及缺血性肌肉收缩都会刺激神经末梢，引起肌肉疼痛。 约1/3的病人血清中胰岛素、胰岛素生长因子-1(IGF-1) 以及与生长激素有关的氨基酸浓度均降低， 而且脑脊液中这些因子浓度的变化与FMS 病人的疼痛有关。另外，FMS 还可继发于骨性关节炎、椎 间盘突出症等疾病，这些疾病引起的外周伤害性疼痛如反复刺激脊索第二背角神经元，能导致中枢敏 化作用，最终出现FMS 的典型慢性疼痛。

**【临床表现】**

1. 特征性症状 FMS 的核心症状是慢性全身性广泛性疼痛，大多数病人伴有皮肤触痛，时轻时 重。13%的病人有广泛性肌肉疼痛，43%有局限性疼痛，以中轴骨骼(颈、胸、下背部)、肩胛带及骨盆 带肌肉最常见，其他常见部位依次为膝、头、肘、踝、足、上背部、中背部、腕、臀部、大腿和小腿。 FMS 的 疼痛呈弥散性，病人自觉疼痛出现在肌肉、关节、神经和骨骼等多部位，很难予以定位。所有病人均有 广泛的压痛点，分布具有一致性，多呈对称分布，查体往往有9对(18个)解剖位点压痛。这18个解 剖点为：枕骨下肌肉附着点两侧，第5、7颈椎横突间隙前面的两侧，两侧斜方肌上缘中点，两侧肩胛棘 上方近内侧缘的起始部，两侧第2肋骨与软骨交界处的外上缘，两侧肱骨外上髁远端2cm 处，两侧臀 部外上象限的臀肌前皱襞处，两侧大转子的后方，两侧膝脂肪垫关节褶皱线内侧。女性比男性病人的 压痛点多，具有11个以上压痛点的病人中90%为女性。软组织损伤、睡眠不足、寒冷及精神压抑均可 引起疼痛发作，气候潮湿及气压偏低可使疼痛加重。76%～91%的FMS 病人可见晨僵，其严重程度 与睡眠、病情活动程度有关。 FMS 的晨僵感与RA 病人的晨僵以及风湿性多肌痛病人出现的“凝胶现 象”相似，但是这种缺乏特异性的“晨僵”不能作为诊断依据。

2. 其他症状 约90%的病人伴有睡眠障碍，表现为失眠、易醒、多梦及精神不振。 一半以上病人 出现严重的疲劳，甚至感觉无法工作。晨僵的严重程度与睡眠及疾病活动性有关。另可出现头痛、胸 痛、头晕、腹痛、感觉异常、呼吸困难、抑郁或焦虑等。头痛可分为偏头痛和非偏头痛，后者是一种在枕 区或整个头部的压迫性钝痛，但是神经系统查体往往全部正常。病人常自诉关节肿胀，但无客观体 征。30%以上的病人可出现肠易激综合征，包括肠胀气、腹痛、大便不成形及大便次数增多。部分病 人有虚弱、盗汗以及口干、眼干等表现，也有部分病人出现膀胱刺激症状、骨盆疼痛、雷诺现象、不宁腿 综合征等。以上表现在天气潮冷、精神紧张和过度劳累时加重；局部受热、精神放松、良好睡眠、适度 活动可使症状减轻。

**866** 第八篇 风湿性疾病

**【实验室检查)**

常规检查无客观异常发现。应用功能性磁共振脑成像

(fMRI) 对 FMS 病人进行扫描，可能发现额叶皮质、杏仁核、海马

和扣带回等激活反应异常以及相互之间的纤维联络异常。

**【诊断】**

根据病人存在慢性广泛性肌肉疼痛及发僵，常伴有失眠、易

醒、多梦及精神不振等睡眠障碍的表现，疼痛可累及全身，颈、胸、

下背部、肩胛带及骨盆带肌肉最常见的特点，结合全身可出现多

处压痛点的典型症状，在排除其他疾病后可作出诊断。

具体诊断可以参考1990年美国风湿病学学会的诊断标

准：①持续3个月以上的全身性疼痛，包括身体的左、右侧，腰

的上、下部及中轴(颈椎或前胸或胸椎或下背部)均疼痛。②压

痛点：以拇指按压，压力为4kg,18 个压痛点中至少有11个疼

痛，18个(9对)压痛点的具体部位见图8-15-1。同时满足上述

2 个 条 件 者 可 诊 断 为 FMS, 其敏感性为88 . 4%,特异性为

81.1%。

图8-15-1 FMS 18个压痛点 的部位图示

**【治疗与预后】**

FMS 目前病因不清，病理生理不明，因此无特异的治疗方法。综合治疗是主要的治疗，包括运动 及减轻精神压力和对症止痛。

**1.** **药物治疗** 目的是阻断神经触发点，改善精神症状。 FMS 的治疗药物主要是针对中枢神经系 统，抗抑郁药为治疗首选药物，能改善睡眠和疲劳，但是对压痛点的疼痛无效。其中三环类抗抑郁药 (TCAs) 阿米替林(amitriptyline)应用最为广泛；5-羟色胺(5-HT) 再摄取抑制剂(SSRJs) 和高选择性单 胺氧化酶抑制剂(MAOIs) 也是常用药物，特别是与三环类抗抑郁药联合应用时效果更佳，能明显改善 睡眠、疼痛、疲劳，特别是抑郁状态。镇痛药非阿片类中枢性镇痛药曲马多推荐用于纤维肌痛的疼痛 处理；此外，第2代抗惊厥药普瑞巴林(pregabalin)是首个被美国食品药品监督管理局(FDA) 批准用 于FMS 治疗的药物，托烷司琼、普拉克索也可减轻疼痛，用于治疗本病。

**2.** **非药物治疗** 认知行为治疗、热水浴疗法、需氧运动、柔性训练等也可以提高疗效，减少药物 不良反应。

针灸治疗对部分病人有效，但任何过度治疗都是有害的。

虽说大多数FMS 病人存在持续的慢性疼痛和疲劳，大多数病人都要经历复发和缓解的过程；但

FMS 不造成脏器的损伤，预后良好。

( 刘 毅 )





**推荐阅读**

1.Firestein GS,Budd RC,Gabriel SE,et al.Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed.Philadelphia, PA:Elsevier,2017.

2.Hochberg MC,Silman AJ,Smolen JS,et al.Rheumatology.6th ed.Philadelphia,PA:Elsevier,2015.

3.Kassper DL,Fauci AS,Hauser SL,et al.Harrison's Principle of Internal Medicine. 19th ed.New York:McGraw-Hill Education,2015.

4. 张乃峥.临床风湿病学.上海：上海科学技术出版社，1999.

5. 蒋明，David Yu,林孝义，等.中华风湿病学.北京：华夏出版社，2004.



**第九篇**

**理化因素所致疾病**







**第** **一** **章** **总** **论**

人类的生活环境中，危害身体健康的物理因素(温度、气压、电流、电离辐射、噪声和机械力等)和 化学因素(强酸、强碱、化学毒物、动植物的毒性物质)有许多。本篇主要论述几种常见环境理化因素 所致疾病，并以急性发病者为重点。

**【物理致病因素】**

环境中，引起人体发病的主要物理致病因素有：

1. 高温 (high temperature) 作用于人体引起中暑(heat illness)或烧伤(burn)。

2. 低温 (low temperature) 在低温环境中意外停留时间较长，易发生冻僵(frozen rigor,frozen stiff)、冻伤。

**3.** **高气压** **(high** **pressure)** 水下作业，气压过高，返回地面速度太快时，易发生减压病，此时 血液和组织中溶解的氮气释放形成气泡，发生栓塞，导致血液循环障碍和组织损伤。

**4.** **低气压** **(low** **pressure)** 常见于高山或高原地区环境，由于空气中氧分压较低，短时间停 留出现急性缺氧，发生急性高原病(acute mountain sickness)。

**5.** **电流** **(electrical** **current)** 意外接触不同类型及强度的电流后，可引起电击(electrical inju- ries),造成人体组织器官损害。

此外，洪涝灾害、水上操作或水上运动意外落水即可发生淹溺(drowning)。 由于颠簸、摇动和旋 转等引起晕车、晕船或晕机(即晕动病),主要与前庭神经功能障碍等因素有关。噪声导致听力损害， 强烈的紫外线、红外线致皮肤损伤等。

**【化学致病因素】**

化学致病因素可来自自然界(重金属、有毒的动植物毒素),也可来自工业产品(农药、药物、有机 溶剂)生产中产生的“三废”(即废水、废气和废渣)污染。因许多无机和有机化学物质具有毒性，称为 “毒物”。毒物(poison)可通过呼吸道、消化道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒(poisoning)。

1. 农药 农药(pesticide)能杀灭有害的动植物。人体意外摄入常可中毒致死。如有机磷杀虫药 (organic phosphorus insecticides,OPI)、氨基甲酸酯类杀虫药、灭鼠药和除草剂中毒。

2. 药物 常见过量使用麻醉镇痛药、镇静催眠药和精神兴奋药等引起的中毒。长期滥用 (abuse)镇静催眠或麻醉镇痛药会产生药物依赖(drug dependence),突然停药或减量会发生戒断综合 征(withdrawal syndrome),表现为神经精神异常。

3. 醇类 一次或短时间大量饮酒会发生急性乙醇中毒(acute ethanol poisoning),甚至死亡。误饮 甲醇可导致中枢神经系统和视神经损害、代谢性酸中毒，严重可致死。

4. 其他 误服清洁剂或有机溶剂等中毒； 一氧化碳(carbon monoxide)、氰化物和硫化氢为窒息性 化合物，能使机体发生缺氧性中毒；强酸或强碱能引起接触性组织损伤；工业生产排出有毒化学物质， 污染空气或水源，长期接触会发生慢性中毒；铊、汞和砷等中毒；有毒化学物品意外泄漏和军用毒剂引 起急性中毒；毒蜂蜇伤、毒蛇等咬伤中毒、河豚毒素和鱼胆等动物毒素中毒；毒蕈、乌头、曼陀罗、夹竹 桃等有毒植物中毒。

**【理化因素所致疾病防治研究进展】**

人类对化学物质中毒的认识较早。公元前500年人们就已经认识到，未吸收入血的毒物不引起 全身中毒。大多数中毒知识的积累主要来自所报道的中毒病例、流行病学研究和动物实验。20世纪



第一章 总 论 **871**

30年代前，由于毒理学知识缺乏，对中毒无特殊疗法，只能采用一般清除或支持疗法。此后，开始结 合生理学和毒理学研究有效解毒疗法，应用亚硝酸盐-硫代硫酸钠来治疗氰化物中毒。20世纪40年 代用二巯丙醇(BAL) 治疗砷中毒。20世纪50年代用依地酸钙钠治疗铅中毒，开展了螯合剂治疗金属 中毒的方法，同时碘解磷定用于治疗OPI 中毒。20世纪60年代，我国始用二巯丁二钠(Na-DMSA) 治 疗锑、铅、汞和砷等金属及其化合物中毒。近年来发现，中毒发病机制与受体、自由基、脂质过氧化及 细胞内钙稳态有关，这为探索解毒疗法开拓了新思路。20世纪70年代以来，中毒诊断和治疗取得长 足进展，这有赖于毒理学的兴起和急诊医学的发展。毒理学从器官到分子水平乃至基因水平深入研 究中毒发病机制，药理学对特效解毒药的研究及急诊医学血液净化( blood purification)技术、器官支持 技术的发展，都能大大提高中毒的诊治水平和改善预后。

人类对物理因素所致疾病的研究要晚于化学物质中毒。近年来，由于工业发展和军事需要，人们 开始对环境中有害物理因素对人体健康的影响、人体环境适应性及适应不全进行研究，并取得很大进 展。此外，急诊医学先进复苏技术的应用大大提高了对高原病、电击和淹溺等病人的救治水平，降低 了致残率和病死率。

**【理化因素所致疾病的诊断原则】**

理化因素所致疾病的特点是病因明确，有特殊的临床表现。

1. 病因此类疾病都在一定环境条件下发病，多数病因明确并有相应检测方法。例如，药物过量或 毒物中毒均可通过检测估计出中毒量，空气中的毒物可检测其浓度；环境温度、海拔高度和海水深度等 都能测量。随着检测方法增多、敏感性和特异性提高，对多数理化因素所致疾病的病因可明确诊断。

2. 受损靶部位 多种毒物都有其作用的靶器官和部位，如OPI 吸收后抑制胆碱酯酶(cholinester- ase,ChE);四氯化碳主要作用于肝；慢性苯中毒的靶器官是骨髓等。物理致病因素也各有其作用靶部 位，如噪声主要作用于听神经；加速运动主要作用于前庭神经。

3. 剂量与效应关系 量效关系是评估理化致病因素作用的基本规律，暴露毒物的量，高、低温环 境时间长短等都与病情严重程度相关，可作为判断预后的依据。

4. 流行病学调查分析 大多数理化因素所致疾病的特点是在同一时间可能有多数人发病，利用 人群发病情况的流行病学调查方法，有助于明确环境中的致病因素和预防发病。

理化因素所致疾病虽然会出现一个或多个器官损伤或衰竭，但临床上往往缺乏特异性表现。诊 断时，在考虑环境因素的同时，尚需结合接触史、临床表现和实验室检查，然后再与其他临床表现类似 的疾病鉴别，综合分析判断。

**【理化因素所致疾病的防治原则】**

1. 迅速脱离有害环境和危害因素这是治疗理化因素所致疾病的首要措施。急性中毒时，尽快脱离 毒物接触和清除体内或皮肤上的毒物，如处理局部污染、洗胃，对吸收入血的毒物采用血液净化疗法等。发 现中暑或电击伤病人，立即转移到安全环境，再施行急救复苏措施。平时应加强教育，防患于未然。

2. 稳定病人生命体征理化因素所致疾病病人易出现神志、呼吸和循环障碍或衰竭，生命体征 常不稳定，急救复苏的主要目的是稳定生命体征，加强监护，为进一步处理打下基础。

3. 针对病因和发病机制治疗急性OPI 中毒时，首先应用解毒药(如碘解磷定)使磷酰化胆碱酯 酶(phosphoryl cholinesterase)复活，阿托品抑制毒覃碱样症状；氧治疗一氧化碳中毒等。

物理因素所致疾病的病因治疗：中暑高热时降温；冻僵时复温；急性高原病主要发病机制是缺氧， 给氧是主要治疗措施；减压病主要是由高气压环境快速返回到低气压环境减压过速所致，治疗方法是 进入高压氧舱(hyperbaric oxygen chamber)重新加压，再缓慢减压。

4. 对症支持治疗理化因素所致疾病多无特效疗法，大都采取对症治疗，以减少病人痛苦。部 分病人需经器官支持过渡到毒物彻底清除和器官功能恢复。

总之，人类在生存过程中不断受到环境中不同有害因素影响，给人体健康带来危害。因此应学习有 关理化因素所致疾病，对可预测的有害因素做好预防。已罹病者，要尽快诊断和进行有效治疗，促进康复。

(柴艳芬)





**第** **二** **章** **中** **毒**

**第一节** **概** **述**

进入人体的化学物质达到中毒量产生组织和器官损害引起的全身性疾病称为中毒。引起中毒的 化学物质称毒物。根据毒物来源和用途分为：①工业性毒物；②药物；③农药；④有毒动植物。学习中 毒疾病的目的旨在了解毒物中毒的途径和引起人体致病的规律。掌握和运用这些知识，指导预防和 诊治疾病。

根据暴露毒物的毒性、剂量和时间，通常将中毒分为急性中毒(acute poisoning)和慢性中毒 (chronic poisoning)两类。急性中毒是指机体一次大剂量暴露或24小时内多次暴露于某种或某些有 毒物质引起急性病理变化而出现的临床表现，其发病急，病情重，变化快，如不积极治疗常危及生命。 慢性中毒是指长时间暴露，毒物进入人体蓄积中毒而出现的临床表现，其起病慢，病程长，常缺乏特异 性中毒诊断指标，容易误诊和漏诊。因此，疑有慢性中毒者，要认真询问病史和查体，并进行实验室相 关毒物检查分析。慢性中毒常为职业中毒。

**【病因和中毒机制】**

**(** **一** **)病因**

1. 职业中毒 在生产过程中，暴露于有毒原料、中间产物或成品，如不注意劳动防护，即可发生 中毒。在保管、使用和运输方面，如不遵守安全防护制度，也会发生中毒。

2. 生活中毒 误食、意外接触毒物、用药过量、自杀或谋害等情况下，大量毒物入体可引起中毒。

(二)中毒机制

1. 体内毒物代谢

(1)毒物侵入途径：通常，毒物经消化道、呼吸道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒。毒物对

机体产生毒性作用的快慢、强度和表现与毒物侵入途径和吸收速度有关。①消化道：是生活中毒的常 见途径，例如有毒食物、OPI 和镇静催眠药等常经口摄入中毒。毒物经口腔或食管黏膜很少吸收。 OPI和氰化物等在胃中吸收较少，主要由小肠吸收，经过小肠液和酶作用后，毒物性质部分发生改变， 然后进入血液循环，经肝脏解毒后分布到全身组织和器官。②呼吸道：因肺泡表面积较大和肺毛细血 管丰富，经呼吸道吸入的毒物较经消化道吸收入血的速度快20倍，能迅速进入血液循环发生中毒。 因此，病人中毒症状严重，病情发展快。职业中毒时，毒物常以粉尘、烟雾、蒸气或气体状态经呼吸道 吸入。生活中毒常见病例是一氧化碳中毒。③皮肤黏膜：健康皮肤表面有一层类脂质层，能防止水溶 性毒物侵入机体。少数脂溶性毒物(如苯、苯胺、硝基苯、乙醚、三氯甲烷或有机磷化合物等)接触皮 肤后易经皮脂腺吸收中毒。损伤皮肤的毒物(如砷化物、芥子气等)也可通过皮肤吸收中毒。皮肤多 汗或有损伤时，都可加速毒物吸收。有的毒物也可经球结膜吸收中毒。毒蛇咬伤时，毒液可经伤口入 血中毒。

(2)毒物代谢：毒物吸收入血后，与红细胞或血浆中某些成分相结合，分布于全身组织和细胞。脂 溶性较大的非电解质毒物在脂肪和部分神经组织中分布量大；不溶于脂类的非电解质毒物，穿透细胞膜 的能力差。电解质毒物(如铅、汞、锰、砷和氟等)在体内分布不均匀。大多数毒物在肝内通过氧化、还 原、水解和结合等作用进行代谢，然后与组织和细胞内化学物质作用，分解或合成不同化合物。例如乙 醇氧化成二氧化碳和水，乙二醇氧化成乙二酸，苯氧化成酚等。大多数毒物代谢后毒性降低，此为解毒



第二章 中 毒 **873**

过程(detoxification process)。少数毒物代谢后毒性反而增强，如对硫磷氧化为毒性更强的对氧磷。

(3)毒物排泄：入体的毒物多数经代谢后排出体外。毒物排泄速度与其组织溶解度、挥发度、排 泄和循环器官功能状态有关。肾脏是排毒的主要器官，水溶性毒物排泄较快，利尿药可加速肾毒物排 泄；重金属及生物碱主要由消化道排出，铅、汞和砷尚能由乳汁排出，可致哺乳婴儿中毒；易挥发毒物 (如三氯甲烷、乙醚、酒精和硫化氢等)可以原形经呼吸道排出，潮气量越大，排泄毒物作用越强； 一些 脂溶性毒物可由皮脂腺及乳腺排出，少数毒物经汗液排出时可引起皮炎。有些毒物蓄积在体内一些 器官或组织内，排出缓慢，再次释放又可产生中毒。

2. 中毒机制 毒物种类繁多，中毒机制不一，主要有：

(1)腐蚀作用：强酸或强碱吸收组织中水分，与蛋白质或脂肪结合，引起接触部位皮肤组织细胞 变性和坏死。

(2)组织和器官缺氧：如一氧化碳、硫化氢或氰化物等毒物阻碍氧的吸收、转运或利用。对缺氧 敏感的脑和心肌易发生中毒损伤。

(3)麻醉作用：亲脂性强的毒物(如有机溶剂和吸入性麻醉药)易通过血脑屏障进入脑组织，抑 制其功能。

(4)抑制酶活性：有些毒物及其代谢物通过抑制酶的活力产生毒性作用。例如，OPI抑制ChE,氰 化物抑制细胞色素氧化酶，含金属离子的毒物能抑制含巯基的酶等。

(5)干扰细胞或细胞器功能：在体内，四氯化碳经酶催化形成三氯甲烷自由基，后者作用于肝细 胞膜中不饱和脂肪酸，引起脂质过氧化，使线粒体及内质网变性和肝细胞坏死。酚类如二硝基酚、五 氯酚和棉酚等可使线粒体内氧化磷酸化作用解偶联，阻碍三磷酸腺苷形成和贮存。

(6)竞争相关受体：如阿托品过量时，通过竞争性阻断毒蕈碱受体产生毒性作用。

**3.** **影响毒物作用的因素**

(1)毒物状态：毒物的毒性与其化学结构及理化性质密切相关。空气中有毒气雾胶颗粒愈小，易 吸入肺，毒性愈大。此外，毒物中毒途径、摄入量大小及作用时间长短都直接影响毒物对机体的作用。

(2)机体状态：中毒病人性别、年龄、营养及健康状况、生活习惯和对毒物毒性的反应不同，同一 毒物中毒预后也不同。例如，婴幼儿神经系统对缺氧耐受性强，对一氧化碳中毒有一定抵抗力，老年 人则相反。营养不良、过度疲劳和患有重要器官(心、肺、肝或肾)疾病等会降低机体对毒物的解毒或 排毒能力。肝硬化病人肝功能减退和肝糖原含量减少，机体抗毒和解毒能力降低，即使摄入某些低于 致死剂量的毒物时也可引起死亡。

(3)毒物相互影响：同时摄入两种或以上毒物时，有可能产生毒性相加或抵消作用。例如， 一氧 化碳可以增强硫化氢的毒性作用；酒精可以增强四氯化碳或苯胺的毒性作用。曼陀罗可以抵消OPI 的毒性作用

**【临床表现】**

**(一)急性中毒**

不同化学物质急性中毒表现不尽相同，严重中毒时共同表现有发绀、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克 和少尿等。

**1.** **皮肤黏膜表现**

(1)皮肤及口腔黏膜灼伤：见于强酸、强碱、甲醛、苯酚、甲酚皂溶液(来苏儿)、百草枯等腐蚀性毒 物灼伤。硝酸灼伤皮肤黏膜痂皮呈黄色，盐酸痂皮呈棕色，硫酸痂皮呈黑色。

(2)皮肤颜色变化：①发绀：引起血液氧合血红蛋白减少的毒物中毒可出现发绀。亚硝酸盐、苯 胺或硝基苯等中毒时，血高铁血红蛋白含量增加出现发绀。②皮肤发红： 一氧化碳中毒时皮肤黏膜呈 樱桃红色。③黄疸：毒蕈、鱼胆或四氯化碳中毒损害肝脏出现黄疸。

2. 眼部表现瞳孔扩大见于阿托品、莨菪碱类中毒；瞳孔缩小见于OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中 毒；视神经炎见于甲醇中毒。

874



第九篇 理化因素所致疾病

**3.** **神经系统表现**

(1)昏迷：见于催眠、镇静或麻醉药中毒；有机溶剂中毒；窒息性毒物(如一氧化碳、硫化氢、氰化 物)中毒；致高铁血红蛋白毒物中毒；农药(如OPI、拟除虫菊酯杀虫药或溴甲烷)中毒。

(2)谵妄：见于阿托品、乙醇或抗组胺药中毒。

(3)肌纤维颤动：见于OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中毒或急性异烟肼中毒、丙烯酰胺中毒及铅中毒等。

(4)惊厥：见于窒息性毒物、有机氯或拟除虫菊酯类杀虫药、四亚甲基二砜四胺(毒鼠强)、植物

(毒蕈、曼陀罗、苦杏仁)、药物(异烟肼、茶碱类、阿托品)、重金属(铅、铊)等中毒。

(5)瘫痪：见于蛇毒、三氧化二砷、可溶性钡盐或磷酸三邻甲苯酯中毒。

(6)精神失常：见于一氧化碳、二硫化碳、酒精、阿托品、有机溶剂、抗组胺药中毒或药物依赖戒断 综合征(withdrawal syndrome)等。

**4.** **呼吸系统表现**

(1)呼出特殊气味：乙醇中毒呼出气有酒味；氰化物中毒有苦杏仁味；OPI、黄磷、二甲亚砜、铊或 砷中毒时有蒜味；苯酚、甲酚皂溶液中毒有苯酚味；硝基苯中毒有鞋油味；锌或磷化铝中毒可闻及鱼腥 味，甲苯或其他溶剂有胶水味。

(2)呼吸加快：水杨酸类、甲醇等中毒兴奋呼吸中枢；刺激性气体(如二氧化氮、氟化氢、硫化氢、 氯化氢、溴化氢、磷化氢、二氧化硫等)中毒引起呼吸加快。

(3)呼吸减慢：催眠药或吗啡中毒抑制呼吸中枢致呼吸麻痹，使呼吸减慢。

(4)肺水肿：刺激性气体、OPI 或百草枯等中毒常发生肺水肿。

**5.** **循环系统表现**

(1)心律失常：洋地黄、夹竹桃、蟾蜍毒素中毒兴奋迷走神经，拟肾上腺素药、三环类抗抑郁药中 毒兴奋交感神经，氨茶碱中毒所致心律失常的机制多样。

(2)心脏骤停：①心肌毒性作用：见于洋地黄、奎尼丁、锑剂或依米丁(吐根碱)等中毒；②缺氧：窒 息性气体(asphyxiating gas)中毒，如一氧化碳、硫化氢、氰化物或苯胺等；③严重低钾血症：见于可溶性 钡盐、棉酚或排钾利尿药中毒。

(3)休克：强酸和强碱引起严重灼伤致血浆渗出，三氧化二砷中毒引起剧烈呕吐和腹泻，麻醉药 过量、严重巴比妥类中毒抑制血管中枢导致外周血管扩张。以上因素都可通过不同途径引起循环血 容量绝对或相对减少，发生休克。

**6.** **泌尿系统表现** 中毒后肾损害：肾小管堵塞(如砷化氢中毒致大量红细胞破坏物堵塞肾小 管)、肾缺血或肾小管坏死(如头孢菌素类、氨基苷类抗生素、毒蕈和蛇毒等中毒),导致急性肾衰竭， 出现少尿或无尿。

**7.** **血液系统表现** 如砷化氢中毒、苯胺或硝基苯等中毒引起溶血性贫血和黄疸；水杨酸类、肝素 或双香豆素过量、敌鼠钠盐、溴敌隆和蛇毒咬伤中毒引起止凝血障碍致出血；氯霉素、抗肿瘤药或苯等 中毒引起白细胞减少。

**8.** **发热** 见于阿托品、二硝基酚或棉酚等中毒。

**(二)慢性中毒**

**1.** **神经系统表现** 痴呆(见于四乙铅或一氧化碳等中毒)、震颤麻痹综合征(见于一氧化碳、吩噻

嗪或锰等中毒)、周围神经病(见于铅、砷或OPI 中毒)。

**2.** **消化系统表现** 砷、四氯化碳、三硝基甲苯或氯乙烯中毒引起中毒性肝病。

**3.** **泌尿系统表现** 镉、汞或铅中毒引起中毒性肾损害。

**4.** **血液系统表现** 苯、三硝基甲苯中毒可引起白细胞减少或再生障碍性贫血。

**5.** **骨骼系统表现** 氟中毒可引起氟骨症；黄磷中毒可引起下颌骨坏死。

**【诊断】**

中毒诊断通常根据接触史、临床表现、实验室毒物检查分析和调查周围环境有无毒物存在，与其



腐蚀性毒物

第二章 中 毒 **875**

他症状相似疾病鉴别后诊断。遇有急性中毒病人时，需向病人同事、家属、保姆、亲友或现场目击者了 解情况。蓄意中毒病人，常不能正确提供病史。对慢性中毒病人如不注意病史和病因，容易误诊和漏 诊。诊断职业性中毒必须慎重。

**(** **一** **)** **病** **史**

病史通常包括接触毒物时间、中毒环境和途径、毒物名称和剂量、初步治疗情况和既往生活及健

康状况。

**1.** **毒物接触史** 对生活中毒，如怀疑服毒时，要了解病人发病前的生活情况、精神状态、长期用 药种类，有无遗留药瓶、药袋，家中药物有无缺少等以判断服药时间和剂量。对一氧化碳中毒要了解 室内炉火、烟囱、煤气及同室其他人员情况。食物中毒时，常为集体发病；散发病例，应调查同餐者有 无相同症状。水源或食物污染可造成地区流行性中毒，必要时应进行流行病学调查。对职业中毒应 询问职业史，包括工种、工龄、接触毒物种类和时间、环境条件、防护措施及工作中是否有过类似情况 等。总之，对任何中毒都要了解发病现场情况，查明接触毒物的证据。

**2.** **既往史** 对于中毒病人，尚应了解发病前健康状况、生活习惯、嗜好、情绪、行为改变、用药及 经济情况。上述情况都有助于对中毒病人进行分析判断。

**(二)临床表现**

对不明原因的突然昏迷、呕吐、惊厥、呼吸困难和休克病人或不明原因的发绀、周围神经麻痹、贫 血、白细胞减少、血小板减少及肝损伤病人，都要考虑到中毒(表9-2-1)。

**表9-2-1** **常见急性中毒诊治要点**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **毒物** | **口服最小致死量** | **临床表现** | **治疗** |

强酸

浓硫酸

浓硝酸

浓盐酸

强碱

氢氧化钠

浓氨水

5ml

5ml

5ml

5g

10ml

皮肤黏膜灼伤 皮肤冲洗

吞服致口腔、消化道黏膜腐 避免洗胃

蚀、休克、食管或胃穿孔，后期饮牛奶、蛋清、氢氧化铝凝胶 食管狭窄 抗休克：输液，止痛

防止食管狭窄

同上 皮肤冲洗

保护剂：牛奶、蛋清

抗休克：输液，止痛

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 汞 镉  硫酸镉(口服) | | | | 高浓度汞蒸气致口腔炎 脱离接触，应用DMPS或DMS | |
| 食入镉盐后，出现急性胃 肠炎 | 中毒处理常规及对症治疗 |
| 金属 | 氧化镉(吸入)  氯化钡 | | 1g | 吸入高浓度镉烟出现呼吸道 刺激症状，严重者4～10小时 后可出现肺水肿  食入或吸入可溶性钡盐2～3  小时，出现急性胃肠炎，重者 引起低钾血、四肢瘫痪、呼吸 肌麻痹和心律失常  吸入数小时至1～2天出现血  红蛋白尿、贫血，重者2～3天 出现急性肾衰竭 | 吸入中毒时，防治肺水肿  洗胃：2%～5%硫酸镁或硫  酸钠；口服硫酸钠30g,或  10%硫酸钠10ml,缓慢静注，  30分钟重复；吸氧，补钾，机 械通气  碱化尿液，早期应用解毒药，防 治急性肾衰竭 |
| 砷化氢 | | 50mg/m³ | |

油 油

汽 煤 苯

有机溶剂

激性气体

**876** 第九篇 理化因素所致疾病

续 表

**毒** **物** 口服最小致死量 **临床表现** **治** **疗**

甲 醇 30ml 吸入后，眼、上呼吸道明显 纠正酸中毒：碳酸氢钠

四氯化碳

刺 氨

氯

光气

二氧化氮

硫化氢

|  |  |
| --- | --- |
| 窒息州 工毒物  杀鼠剂 | 氰化物  氰化氢  氰化钠  氰化钾  木 薯  苦杏仁  高铁血红蛋白生成 性毒物  亚硝酸盐  苯胺  硝基苯  磷化氢  磷化锌  磷化铝  敌鼠钠盐  溴敌隆  抗鼠灵 |

25g/m³

40ml

15g/m³

100ml

24g/m³

15ml

90g/m³

30ml

300mg/m³

20mg/m³

1.0g/m³

120mg/m³

0.15g

0.2g

1000g

3 0 粒

5g

4g

2ml

27.8mg/m³

2～3g

刺激现象；饮入后引起胃肠 炎、意识和视力障碍、酸 中 毒

口服或吸入后，头痛、头晕，重 者精神失常、昏迷、惊厥、呼吸 麻痹

误吸发生支气管炎、化学性 肺炎

吸入大量苯蒸气或饮入大量 苯后，出现麻醉现象

吸入或口服，麻醉和消化道黏 膜刺激征，重者出现肝、肾、心 肌损害

接触或吸入，有眼、上呼吸道

黏膜刺激症状，重者2～24小

时可发生肺水肿

吸入出现眼和上呼吸道黏膜 刺激症状，心悸、肺水肿、昏 迷；吸入高浓度出现昏迷、惊 厥，呼吸停止

吸入或食入，呼出气苦杏仁 味，头晕、头痛、嗜睡、呼吸困 难、心率快、血压低、皮肤潮 红、昏迷、惊厥、呼吸心跳停止

食入亚硝酸盐引起“肠源性发 绀”。吸、食入或皮肤吸收苯 胺、硝基苯后，发绀。重者昏 迷、抽搐，呼吸循环衰竭

吸入磷化氢后1～3小时头 晕、呕吐、胸闷，重者肺水肿、 休克、惊厥、昏迷、心律失常、 急性肾衰竭。

食入磷化锌或磷化铝，表现 同上

食后头晕、恶心、呕吐、出血， 凝血时间延长

避免洗胃，以免汽油或煤油误 入气管

吸入性肺炎时，吸氧，抗生素

脱离有毒环境

保持呼吸道通畅

保护肝、肾功能

脱离有毒环境

吸氧

缓解支气管痉挛

防治肺水肿：糖皮质激素，消泡

沫剂，必要时气管切开

脱离有毒环境

吸 氧

机械通气

脱离有毒环境

吸 氧

解毒药：立即亚硝酸异戊酯吸 入，3%亚硝酸钠10ml静注，随 即25%硫代硫酸钠50ml静注

口服中毒时，洗胃

用肥皂、清水彻底清洗皮肤 污染

吸氧

机械通气

脱离有毒环境；用0.5%硫酸

铜溶液洗胃、硫酸钠导泻和复 苏及支持治疗

解毒药：维生素K₁,10～20mg, 静注，3次/天，连用3~5天；

烟酰胺200～400mg,1～2次/ 天静脉输注



第二章 中 毒 **877**

|  |
| --- |
| 续表 |
| **临床表现**  口服后恶心、呕吐、烦躁不安、 抽搐、昏迷、心律失常、休克、 心力衰竭和呼吸衰竭  严重胃肠炎、休克，1～3周出 现周围神经病、肝损害和皮肤 角化  **治疗**  解毒药：乙酰胺2.5g,每6～8 小时一次，肌注，至抽搐停止； 治疗脑水肿、抽搐和呼吸衰竭  解毒药：BAL、DMPS、DMSA  抗休克：补液  **毒物**  氟乙酰胺  氟乙酸钠  三氧化二砷(砒霜)  **口服最小致死量**  2～10mg/kg  2～10mg/kg  100mg  杀 鼠 剂 |
| 用清水或2%碳酸氢钠洗胃， 然后用30%漂白土或药用活 性炭灌胃吸附毒物，再用硫酸 镁、硫酸钠或20%甘露醇导 泻。早期行血液灌流或血浆 置换。  5～15ml (20%)  口服中毒后，口咽烧灼感、口 腔黏膜糜烂，恶心、呕吐、腹 痛、腹泻、呕血、黑便、肝肾损 害。以后出现胸闷、咳嗽和进 行性呼吸困难。1～3周内发 生肺间质纤维化  枯 草 百  除草剂  及早应用抗氧化剂、糖皮质激 素减轻肺水肿和肺纤维化 |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | 口服过量时，恶心、呕吐、出 汗、面色潮红、出血、呼吸性碱 中毒和代谢性酸中毒，低钾血 症和低血糖  口干、吞咽困难、皮肤干燥潮 红、瞳孔散大、视物模糊、心动 过速，排尿困难、发热；重者谵 妄、幻觉、躁动、抽搐、昏迷；  大量摄入后，嗜睡、肌纤颤、惊 厥、呼吸肌痉挛和窒息  食后数小时，口舌、四肢麻木/ 肌强直、抽搐；呕吐、腹泻、心 动过缓、心律失常；呼吸和循 环衰竭  碳酸氢钠溶液碱化尿液；纠正 低钾血症、代谢性酸中毒；维生 素K₁ 10～25mg 肌注止血；血 液透析  躁动时：地西泮10mg,肌注  惊厥时：地西泮、苯巴比妥钠  解毒药：维生素 B₆ 200 ~ 400mg/d,静脉滴注；烟酰胺 400mg/d,静脉滴注  解毒药：阿托品  心动过缓肌注阿托品；抗心律 失常药；复苏措施  乌头  附子  雪上 一枝蒿(岩乌 头 )  阿托品  颠茄  曼陀罗  (洋金花) 异烟肼  10mg  种子9粒  10g  水杨酸类 阿司匹林  10～20g  20g  中西药物 | | | | | | 有毒动植物 | 毒蕈  捕蝇蕈  斑毒草 | 0.05g | 1.神经型：食后1～2小时出 现副交感神经兴奋症状，继 而出现类似阿托品中毒样 | 副交感神经兴奋时，可服阿托 品；出现阿托品中毒样症状时， 可给予地西泮 | | 马鞍蕈 |  | 症状  2. 溶血型：食后6～12小时出 | 溶血时，用糖皮质激素  血红蛋白尿时，碱化尿液 | | 瓢蕈  白毒伞蕈 |  | 现胃肠炎症状，继而出现溶 血、急性肾衰竭  3.肝病型：食后6～24小时出 现胃肠炎症状，继而出现急 性肝衰竭 | 贫血时输血  巯基解毒药：DMSA 或 DMPS  各种毒草中毒严重者可行血浆 置换  排毒：输液利尿 | | 河豚 | 半条 | 食后1～2小时呕吐、腹泻、舌  尖发麻、上睑下垂、四肢瘫痪、 昏 迷 、 休 克 、 呼 吸 衰 竭 | 呼吸衰竭时，给予吸氧、机械通 气、糖皮质激素、血浆置换 | |
| **【治疗】**  **(** **一** **)** **治** **疗** **原** **则**  ① 立即终止毒物接触；②紧急复苏和对症支持治疗；③清除体内尚未吸收的毒物；④应用解毒药； |



**878** 第九篇 理化因素所致疾病

⑤ 预防并发症。

**(二)急性中毒治疗**

**1.** **终止继续暴露毒物** 立即将病人撤离中毒现场，转到空气新鲜的地方；脱去污染衣物；用温水

或肥皂水清洗掉皮肤和毛发上的毒物；用清水彻底冲洗清除眼内毒物；清除伤口处毒物；对特殊毒物 清洗与清除要求见表9-2-2和表9-2-3。

**表9-2-2** **特殊毒物清洗要求**



**毒物种类**

**清洗的要求**



二硫化碳、苯酚、溴苯、苯胺、硝基苯

磷化锌、黄磷

酸性毒物(铊、磷、有机磷、溴、溴化烷、汽油、四氯化碳、甲 醛、硫酸二甲酯、氯化锌、氨基甲酸酯)

用10%酒精液冲洗

用1%碳酸钠溶液冲洗

用5%碳酸氢钠溶液或肥皂水冲洗后，再用清水 冲洗

碱性毒物(氨水、氨、氢氧化钠、碳酸钠、硅酸钠) 用2%醋酸或3%硼酸、1%枸橼酸溶液冲洗

表9-2-3 **特殊毒物清除要求**

|  |
| --- |
| **毒物种类** **清除的要求** |
| 黄磷 先用镊子、软毛刷清除毒物颗粒后，再用温水清洗干净 三氯化磷、三氯氧磷、五氯化二磷、芥子气 先用纸或布吸去毒物后，再用水清洗(切勿先用水冲洗)  焦油、沥青 先用二甲苯清除毒物后，再用清水或肥皂水冲洗皮肤，待水干后，  用 羊 毛 脂 涂 在 皮 肤 表 面 |

**2.** **紧急复苏和对症支持治疗** 急性中毒昏迷者，保持呼吸道通畅、维持呼吸和循环功能。观察 神志、体温、脉搏、呼吸、血压等情况。严重中毒者出现心脏停搏、休克、循环衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、 水电解质和酸碱平衡紊乱时，立即采取有效急救复苏措施，稳定生命体征。惊厥时，选用抗惊厥药，如 苯巴比妥钠、异戊巴比妥(阿米妥钠)或地西泮等；脑水肿时，应用甘露醇或山梨醇和地塞米松等。给 予鼻饲或肠外营养。

**3.** **清除体内尚未吸收的毒物** 经口中毒者，早期清除胃肠道尚未吸收的毒物可明显改善病情， 愈早、愈彻底愈好。

(1)催吐：用于意外中毒不能洗胃者。对清醒、合作的经口摄入中毒者，可考虑催吐法。因此 法易引起误吸和延迟活性炭应用，还可能引起食管撕裂、胃穿孔、出血等，临床上已不常规应用。 昏迷、惊厥、休克、腐蚀性毒物摄入、无呕吐反射、近期上消化道出血或食管胃底静脉曲张者和孕妇 禁用。

1)物理法刺激催吐：用手指或压舌板、筷子刺激咽后壁或舌根诱发呕吐。未见效时，饮温水 200~300ml, 然后再用上述方法刺激呕吐，如此反复进行，直到呕出清亮胃内容物为止。

2)药物催吐：临床少用。①阿扑吗啡(apomorphine):为吗啡衍生物，半合成中枢性催吐药，具有 强的多巴胺受体激动效应，直接作用于延髓催吐化学感受区，兴奋呕吐中枢，产生强烈催吐作用。2~ 5mg 皮下注射，5～10分钟后即发生催吐作用。给药前先饮水200～300ml,可增加催吐效果。本品不 宜重复应用，禁用于麻醉药中毒、严重心血管疾病、胃和十二指肠溃疡者。②吐根糖浆：直接刺激胃肠 黏膜感受器，反射性作用于呕吐中枢引起呕吐。口服30ml,继而饮水200ml。20 分钟后出现呕吐，持 续30～120分钟。

( 2 ) 洗 胃(gastric lavage)

1)适应证：口服毒物1小时内者；吸收缓慢的毒物、胃蠕动功能减弱或消失者，可延长至4～6小

时；对无特效解毒治疗的急性重度中毒，病人就诊时已超过6小时，仍可酌情考虑洗胃。

2)禁忌证：吞服强腐蚀性毒物、食管静脉曲张、惊厥或昏迷病人，不宜进行洗胃。

3)洗胃方法：洗胃时，病人头稍低并转向一侧。选用较大口径胃管，胃管头部涂液体石蜡润滑后



第二章 中 毒 **879**

经口腔将胃管向下送进50cm 左右。如能抽出胃液，证明胃管确在胃内；如不能肯定，可向胃管注入适 量空气，在胃区听到“咕噜”声，确定在胃内。首先吸出全部胃内容物，留送毒物分析。然后，每次向 胃内注入200～300ml 温开水。注意出入液量平衡， 一次注入量过多则易促使毒物进入肠腔内。反复 灌洗，直至洗出液清亮为止。拔胃管时，要先将胃管尾部夹住，以免拔胃管过程中管内液体反流入气 管内。

4)洗胃液选择：最常用的洗胃液是温开水。根据进入胃内毒物种类不同，可选用不同的洗胃液， 通常洗胃液配制见表9-2-4。①溶剂：口服脂溶性毒物(如汽油或煤油等)时，先用液体石蜡150~ 200ml,使其溶解不被吸收，然后洗胃。②解毒药：解毒药与体内存留毒物起中和、氧化和沉淀等化学 作用，使其失去毒性。③中和剂：强酸用弱碱(如镁乳、氢氧化铝凝胶等)中和，不用碳酸氢钠，因其遇 酸后可生成二氧化碳，使胃肠充气膨胀，有造成穿孔危险。强碱可用弱酸类物质(如食醋、果汁等)中 和。④沉淀剂：有些化学物与毒物作用，生成溶解度低、毒性小的物质。乳酸钙或葡萄糖酸钙与氟化 物或草酸盐作用，生成氟化钙或草酸钙沉淀。2%～5%硫酸钠与可溶性钡盐作用，生成不溶性硫酸 钡。生理盐水与硝酸银作用生成氯化银。⑤氧化剂：1:5000高锰酸钾液，可使生物碱、蕈类毒素氧化 而解毒。⑥胃黏膜保护剂：吞服腐蚀性毒物时，禁忌洗胃，可用胃黏膜保护剂，如牛奶、蛋清、米汤、植 物油等保护胃肠黏膜。

5)洗胃并发症：胃穿孔或出血，吸入性肺炎或窒息等。

**表9-2-4** **洗胃液配制和应用注意要点**

**洗胃液配制** **毒物种类** **注意要点**

|  |  |
| --- | --- |
| 清水或生理盐水 | 砷、硝酸银、溴化物及不明原因中毒 |
| 1:5000高锰酸钾 | 镇静催眠药、阿片类、烟碱、生物碱、氰或砷化物、无1605等硫代类OPI中毒禁用  机磷或士的宁 |
| 2%碳酸氢钠 | OPI、氨基甲酸酯类、拟菊酯类、苯、铊、汞、硫、铬、硫美曲膦酯(敌百虫)或强酸(硫 酸亚铁或磷 酸、硝酸或盐酸)中毒禁用 |
| 0.3% H₂O₂ | 阿片类、士的宁、氰化物或高锰酸钾 |
| 1%～3%鞣酸 | 吗啡类、辛可芬、洋地黄、阿托品、颠茄、发芽马铃薯  或毒蕈 |
| 0.3%氧化镁 | 阿司匹林或草酸 |
| 5%硫酸钠 | 氯化钡或碳酸钡 |
| 5%～10%硫代硫酸钠 | 氯化物、丙烯腈、碘、汞、铬或砷 |
| 石灰水上清液 | 氟化钠、氟硅酸钠或氟乙酰胺 |
| 10%活性炭悬浮液 | 河豚或生物碱 |
| 鸡蛋清 | 腐蚀性毒物、硫酸铜或铬酸盐 |
| 液体石蜡 | 硫磺、煤油、汽油 口服液体石蜡后再用清水洗胃 |
| 10%面糊 | 碘或碘化物 |

(3)肠道毒物吸附：活性炭是强力吸附剂，能吸附多种毒物。不能被活性炭很好吸附的毒物 有乙醇、强酸、强碱、钾、铁、锂、碘、氰化物等。活性炭的效用呈时间依赖性，应在摄毒1小时内 使用。活性炭结合为一种饱和过程，需应用超过毒物的足量活性炭来吸附毒物。首次1~2g/ kg,加水200ml,由胃管注入，2～4小时重复应用0.5～1.0g/kg,直至症状改善。活性炭解救对 氨基水杨酸盐中毒的理想比例为10:1,推荐量为25～100g。 应用的主要并发症有呕吐、肠梗阻 和吸入性肺炎。

(4)导泻：不推荐单独使用导泻药物清除急性中毒病人的肠道毒物。通常不用油脂类泻药，以免 促进脂溶性毒物吸收。洗胃或给予活性炭后，灌入泻药。常用导泻药有甘露醇、山梨醇、硫酸镁、硫酸 钠、复方聚乙二醇电解质散等。硫酸镁15g 溶于水中，口服或由胃管注入。镁离子吸收过多对中枢神

880



第九篇 理化因素所致疾病

经系统有抑制作用。肾脏或呼吸衰竭、昏迷和磷化锌、OPI 中毒晚期者不宜使用。

(5)灌肠：除腐蚀性毒物中毒外，用于口服中毒6小时以上、导泻无效或抑制肠蠕动毒物(巴比妥 类、颠茄类或阿片类)中毒者。应用1%温肥皂水连续多次灌肠。

(6)全肠灌洗：全肠灌洗可通过促使排便、加快排出而减少毒物在体内的吸收。用于口服重金属 中毒、缓释药物、肠溶药物中毒以及消化道藏毒品者。聚乙二醇溶液不被吸收，也不会造成病人水和 电解质的紊乱，用作全肠灌洗。

**4.** **促进已吸收毒物排出**

(1)强化利尿和改变尿液酸碱度

1)强化利尿：增加尿量促进毒物排出。主要用于以原形由肾脏排除的毒物中毒。方法为：①快

速大量静脉输注5%～10%葡萄糖溶液或5%糖盐溶液，每小时500～1000ml;②同时静脉注射呋塞米 20～80mg。 有心、肺和肾功能障碍者勿用此疗法。

2)改变尿液酸碱度：根据毒物溶解后酸碱度不同，选用能改变尿液酸碱度增强毒物排出的液体： ① 碱化尿液：弱酸性毒物(如苯巴比妥或水杨酸类)中毒，静脉应用碳酸氢钠碱化尿液(pH≥8.0), 促 使毒物由尿排出；②酸化尿液：碱性毒物(苯丙胺、士的宁和苯环己哌啶)中毒时，静脉输注维生素C (4~8g/d) 使尿液pH<5.0。

(2)供氧： 一氧化碳中毒时，吸氧可促使碳氧血红蛋白解离，加速一氧化碳排出。高压氧治疗是 一氧化碳中毒的特效疗法。

(3)血液净化：用于血液中毒物浓度明显增高、中毒严重、昏迷时间长、有并发症和经积极支持疗 法病情仍日趋恶化者。

1)血液透析(hemodialysis):清除血液中分子量较小和非脂溶性的毒物(如苯巴比妥、水杨酸类、 甲醇、茶碱、乙二醇和锂等)。短效巴比妥类、格鲁米特(导眠能)和 OPI 因具有脂溶性， 一般不进行血 液透析。氯酸盐或重铬酸盐中毒能引起急性肾衰竭，首选血液透析。中毒12小时内进行血液透析效 果好。如中毒时间过长，毒物与血浆蛋白结合，则不易透出。

2)血液灌流(hemoperfusion):血液流过装有活性炭或树脂的灌流柱，毒物被吸附后，再将血 液输回病人体内。此法能吸附脂溶性或与蛋白质结合的化学物，能清除血液中巴比妥类和百草 枯等，是目前最常用的中毒抢救措施。血液灌流时，血液正常成分如血小板、白细胞、凝血因子、 葡萄糖、二价阳离子也能被吸附排出。因此，中毒病人进行血液灌流后，需要监测血液成分 变化。

3)血浆置换(plasmapheresis):本疗法用于清除游离或与蛋白结合的毒物，特别是生物毒(如蛇 毒、蕈中毒)及砷化氢等溶血毒物中毒。 一般需在数小时内置换3～5L 血浆。

**5.** **解毒药**

(1)金属中毒解毒药：多属螯合剂(chelating agent),常用的有氨羧螯合剂和巯基螯合剂。①依地 酸钙钠(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate,EDTA Ca-Na₂):是最常用的氨羧螯合剂，可与多 种金属形成稳定而可溶的金属螯合物排出体外，用于治疗铅中毒。1g 加于5%葡萄糖液250ml,稀释 后静脉滴注，每日一次，连用3天为一疗程，间隔3～4天后可重复用药。②二巯丙醇(dimercaprol, BAL): 含有活性巯基(-SH), 巯基解毒药进入体内可与某些金属形成无毒、难解离，但可溶的螯合物由 尿排出。此外，还能夺取已与酶结合的重金属，恢复酶活力，达到解毒目的。用于治疗砷、汞中毒。急 性砷中毒治疗剂量：第1~2天，2~3mg/kg,每4～6小时一次，肌内注射；第3～10天，每天2次。本药 不良反应有恶心、呕吐、腹痛、头痛或心悸等。③二巯丙磺钠(sodium dimercaptopropansulfonate, DMPS): 作用与二巯丙醇相似，但疗效较好，不良反应少。用于治疗汞、砷、铜或锑等中毒。汞中毒 时，用5%二巯丙磺钠5ml,每日1次，肌内注射，用药3天为一疗程，间隔4天后可重复用药。④二 巯丁二钠(sodium dimercaptosuccinate,DMS):用于治疗锑、铅、汞、砷或铜等中毒。急性锑中毒出现



第二章 中 毒 **881**

心律失常时，首次2.0g,注射用水10～20ml 稀释后缓慢静脉注射，此后每小时一次，每次1.0g,连 用4～5次。

(2)高铁血红蛋白血症解毒药：亚甲蓝(美蓝)。小剂量亚甲蓝可使高铁血红蛋白还原为正 常血红蛋白，用于治疗亚硝酸盐、苯胺或硝基苯等中毒引起的高铁血红蛋白血症。剂量：1%亚 甲蓝5～10ml(1～2mg/kg) 稀释后静脉注射，根据病情可重复应用。注射药液外渗时易引起组 织坏死。

(3)氰化物中毒解毒药：中毒后，立即吸入亚硝酸异戊酯。随即，3%亚硝酸钠溶液10ml 缓 慢静脉注射。继而用50%硫代硫酸钠50ml缓慢静脉注射。适量的亚硝酸盐使血红蛋白氧化， 产生一定量的高铁血红蛋白，后者与血液中氰化物形成氰化高铁血红蛋白。高铁血红蛋白还能 夺取已与氧化型细胞色素氧化酶结合的氰离子；氰离子与硫代硫酸钠作用，转变为毒性低的硫 氰酸盐排出体外。

(4)甲吡唑(fomepizole):它和乙醇是治疗乙二醇(ethylene glycol)和甲醇(methanol)中毒的有效 解毒药。甲吡唑和乙醇都是乙醇脱氢酶(ADH) 抑制剂，前者较后者作用更强。乙二醇能引起肾衰 竭，甲醇能引起视力障碍或失明。在暴露甲醇和乙二醇后、出现中毒表现前给予甲吡唑，可预防其毒 性；出现中毒症状后给予可阻止病情进展。乙二醇中毒病人肾损伤不严重时，应用甲吡唑可避免血液 透析。静脉负荷量15mg/kg,加入100ml 以上生理盐水中或5%葡萄糖溶液输注30分钟以上。维持 量10mg/kg,每12小时一次，连用4次。

(5)奥曲肽(octreotide):它能降低胰岛β细胞的作用，用于治疗磺酰脲(sulfonylurea)类药物过量 引起的低血糖。本品抑制胰岛素分泌作用是生长抑素的2倍。成人剂量50～100 μg,每8～12小时皮 下注射或静脉输注。

(6)高血糖素(glucagons):能诱导释放儿茶酚胺，是β受体阻断剂和钙通道阻滞剂中毒的解毒 剂，也可用于普鲁卡因、奎尼丁和三环类抗抑郁药过量。主要应用指征是心动过缓和低血压。首 次剂量5～10mg 静脉注射，可反复给予。维持用药输注速率1～10mg/h。 常见不良反应为恶心和 呕吐。

(7)中枢神经抑制剂解毒药

1)纳洛酮(naloxone):阿片受体拮抗剂，是阿片类麻醉药的解毒药，对麻醉镇痛药引起的呼吸 抑制有特异性拮抗作用。纳洛酮对急性酒精中毒有催醒作用，对各种镇静催眠药，如地西泮(dia- zepam) 等中毒也有一定疗效。机体处于应激状态时，促使腺垂体释放β-内啡肽，可引起心肺功能 障碍。纳洛酮能拮抗β- 内啡肽对机体产生的不利影响。0.4～0.8mg 静脉注射，重症病人1小时 后重复一次。

2)氟马西尼(flumazenil):是苯二氮草类中毒的解毒药。

(8)OPI 中毒解毒药：应用阿托品和碘解磷定(pralidoxime iodide,PAM)。

6. 预防并发症惊厥时，保护病人避免受伤；卧床时间较长者，要定时翻身，以免发生坠积性肺 炎、压疮(pressure sores)或血栓栓塞性疾患等。

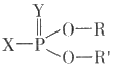
**(三)慢性中毒的治疗**

1. 解毒疗法慢性铅、汞、砷、锰等中毒可采用金属中毒解毒药。用法详见本节“急性中毒的治 疗”部分。

**2.** **对症疗法** 有周围神经病、震颤麻痹综合征、中毒性肝病、中毒性肾病、白细胞减少、血小板减 少、再生障碍性贫血的中毒病人，治疗参见有关章节。

**【预防】**

**1.** **加强防毒宣传** 在厂矿、农村、城市居民中结合实际情况，因时、因地制宜地进行防毒宣传，向 群众介绍有关中毒的预防和急救知识。在初冬宣传预防煤气中毒常识；喷洒农药或防鼠、灭蚊蝇季



**882**



第九篇 理化因素所致疾病

节，向群众宣传防治农药中毒常识。

**2.** **加强毒物管理** 严格遵守有关毒物管理、防护和使用规定，加强毒物保管。防止化学物质跑、 冒、滴、漏。厂矿中有毒物的车间和岗位，加强局部和全面通风，以排出毒物。遵守车间空气中毒物最 高允许浓度规定，加强防毒措施。注意废水、废气和废渣治理。

**3.** **预防化学性食物中毒** 食用特殊的食品前，要了解有无毒性。不吃有毒或变质的动植物性食 物。不易辨认有无毒性的蕈类，不可食用。河豚、木薯、附子等经过适当处理后，可消除毒性，如无把 握不要进食。不宜用镀锌器皿存放酸性食品，如清凉饮料或果汁等。

**4.** **防止误食毒物或用药过量** 盛放药物或化学物品的容器要加标签。医院、家庭和托幼机构的 消毒液和杀虫药要严加管理。医院用药和发药要执行严格查对制度，以免误服或用药过量。家庭用 药应加锁保管，远离儿童。精神病病人用药，更要由专人负责。

**5.** **预防地方性中毒病** 地方饮水中含氟量过高，可引起地方性氟骨症。经过打深井、换水等方 法改善水源预防。地方井水含钡量过高，可引起地方性麻痹病，设法降低饮水含钡量。棉籽油中含棉 酚，食后可引起中毒。棉籽油用碱处理，使棉酚形成棉酚钠盐，即可消除毒性。

(柴艳芬)

**第二节** **农** **药** **中** **毒**

农药(pesticide)是指用来杀灭害虫、啮齿动物、真菌和莠草等防治农业病虫害的药品。农药种类 很多，目前常用的包括杀虫药(OPI、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等)、灭鼠药(rodenticide) 和除草剂(herbicide)等。截至2016年底，我国登记农药有效成分665种。农药在生产、运输、分销、贮 存和使用过程中不注意防护及摄入农药污染食物、故意服毒或误服可发生中毒。

农药在使用过程中因效果不好或对人畜毒性太大而不断被淘汰或被新品种替代。在20世纪50 年代，有机氯类杀虫药(organochlorine insecticides,如滴滴涕、甲氧滴滴涕和六六六等)被最早开发和 广泛使用。该类药性质稳定，对人畜毒性小，但在土壤、食品和生物体内残存时间持久，造成环境污染 和生态环境破坏。动物实验发现，该类药尚能增加肝癌发病率，许多国家已禁用。20世纪60年代，世 界各地普遍生产和使用OPI。 据不完全统计，世界上能合成有效的OPI 数百种，其中大量生产的有四 十余种。20世纪70年代后，相继生产氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等新型农业杀虫药。 1982年，我国停止生产六六六，并限制使用此类农药。目前，我国不断淘汰对人畜毒性较大的 OPI。 2007年起，我国为保护粮食、蔬菜和水果等农产品的质量安全，停止使用对硫磷、甲基对硫磷、甲胺 磷、磷胺和久效磷5种高毒OPI。 到2009年，已基本消除有机氯类杀虫药(氯丹、灭蚁灵和滴滴涕)生 产、使用和进出口。在农业生产中，由于鼠类破坏庄稼，灭鼠药应用广泛，也易引起人体中毒。本节重 点介绍OPI、百草枯、氨基甲酸酯类杀虫药和灭鼠药中毒。

**一、急性有机磷杀虫药中毒**

急性有机磷杀虫药中毒(acute organic phosphorus insecticides poisoning,AOPIP)是 指OPI 进入体内 抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,AChE)活性，引起体内生理效应部位ACh 大量蓄积，出现毒覃 碱样、烟碱样和中枢神经系统等中毒症状和体征，病人常死于呼吸衰竭。

OPI 属于有机磷酸酯或硫化磷酸酯类化合物，大都为油状液体，呈淡黄

色至棕色，稍有挥发性，有大蒜臭味，除美曲膦酯(敌百虫)外，难溶于水，不

易溶于多种有机溶剂，在酸性环境中稳定，在碱性环境中易分解失效。甲 图9-2-1 OPI 结构通式

拌磷和三硫磷耐碱，敌百虫遇碱能变成毒性更强的敌敌畏。常用剂型有乳

剂、油剂和粉剂等。其基本化学结构式如图9-2-1所示。 R 和 R '为烷基、芳基、羟胺基或其他取代基



第二章 中 毒 **883**

团，X 为烷氧基、丙基或其他取代基，Y 为氧或硫。

**【OPI** **分类】**

由于取代基不同，各种OPI 毒性相差很大。国内生产的OPI 的毒性按大鼠急性经口进入体内的 半数致死量(LDso)分为4类，此对OPI 中毒有效抢救具有重要参考价值。

1. 剧毒类 LD₃₀<10mg/kg, 如甲拌磷(thimet,3911)、内吸磷(demeton,1059)、对硫磷(parathion, 1605)、速灭磷(mevinphos)和特普(tetron,tetraethylpyrophosphate,TEPP)等。

2. 高毒类 LDs₀ 10～100mg/kg, 如甲基对硫磷(methylparathion)、 甲胺磷(methamidophos)、 氧乐果(omethoate)、 敌敌畏(dichlorvos 或 dichlorphos,DDVP)、 磷 胺(phosphamidon)、 久效磷 (monocrotophos)、 水胺硫磷(isocarbophos)、 杀 扑 磷(methidathion)和亚砜磷(methyloxydeme- ton)等。

**3.** **中度毒类** LDs 。100～1000mg/kg,如乐果(rogor,dimethoate)、倍硫磷(fenthion)、除线磷(di- chlofenthion)、乙硫磷(1240)、敌百虫(trichlorfon)、乙酰甲胺磷(acephate)、二嗪磷(diazinon)和亚胺硫 磷(phosmet)等。

**4.** **低毒类** LDs 。1000～5000mg/kg,如马拉硫磷(malathion 或 karbofos,4049)、辛硫磷(phoxim)、 甲基乙酯磷(methylacetophos)、碘 硫 磷 (iodfenphos)、氯 硫 磷 (phosphorus chloride)和溴硫磷 (bromophos)等。

**【病因】**

**1.** **生产中毒** 生产过程中引起中毒的主要是在杀虫药精制、出料和包装过程，手套破损或衣服 和口罩污染；也可因生产设备密闭不严，OPI 跑、冒、滴、漏或污染手、皮肤及吸入中毒。

**2.** **使用中毒** 在使用过程中，施药人员喷洒时，药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收及吸入空 气中OPI 所致；配药时手被原液污染也可引起中毒。

**3.** **生活中毒** 故意吞服、误服、摄入OPI污染的水源或食品；滥用OPI 治疗皮肤病或驱虫也会发 生中毒。

**【毒物代谢】**

OPI 主要经胃肠、呼吸道及皮肤黏膜吸收。吸收后迅速分布全身各器官，其中以肝内浓度最高 其次为肾、肺、脾等，肌肉和脑含量最少。 OPI 主要在肝内进行生物转化和代谢。有的OPI 氧化后毒 性增强，如对硫磷通过肝细胞微粒体氧化酶系统氧化为对氧磷，后者对ChE 的抑制作用是前者的300 倍；内吸磷氧化后首先形成亚砜 ,其抑制ChE 的能力增加5倍。 OPI 经水解后毒性降低。在 肝内，敌百虫侧链脱去氧化氢转化为敌敌畏，毒性增强，而后经水解、脱氨、脱烷基等降解后失去毒性。 马拉硫磷在肝内经酯酶水解而解毒。 OPI 吸收后6～12小时血中浓度达高峰，24小时内通过肾由尿 排泄，48小时后完全排出体外。

OPI 进入人体后，迅速与ChE 结合形成稳定的磷酰化胆碱酶，失去分解乙酰胆碱(acetylcholine, ACh) 能力，ACh 大量蓄积于神经末梢，过度兴奋胆碱能神经，出现一系列毒蕈碱样、烟碱样和中枢神 经系统症状。

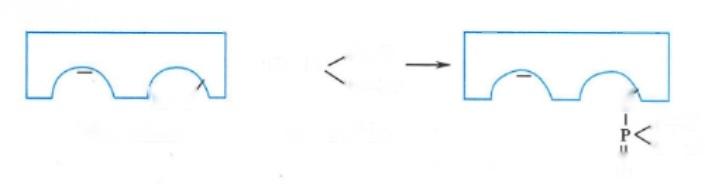
**【中毒机制]**

OPI 能抑制许多酶，但对人畜毒性主要表现在抑制ChE。 体 内ChE 分为真性胆碱酯酶(genuine- cholinesterase)或乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,AChE)和假性胆碱酯酶或丁酰胆碱酯酶(butyryl- cholinesterase)两类。真性ChE 主要存在于脑灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中，水解ACh 作用 最强。假性ChE 存在于脑白质的神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠黏膜下层和一些腺体中，能水解丁酰 胆碱，难以水解ACh。 严重肝损害时，其活性减弱。 OPI 抑制真性ChE 后，在神经末梢恢复较快，少部 分被抑制的真性ChE 第二天基本恢复。红细胞真性ChE 受抑制后， 一般不能自行恢复，待数个月红 细胞再生后才能恢复。假性ChE 对 OPI 敏感，但抑制后恢复较快。



**884** 第九篇 理化因素所致疾病

OPI 毒性作用是与真性ChE 酯解部位结合成稳定的磷酰化胆碱酯酶(图9-2-2),使ChE 丧失 分解ACh 的能力，致大量ACh 积聚而引起毒覃碱、烟碱样和中枢神经系统症状，严重者常死于呼吸 衰竭。



**酯解部位**

0

十 x —P

0—R'

H—O

0-R

0— R' 0

**乙酰胆碱酯酶** 有机磷杀虫药

**阴离子部位**

0—R

o

**磷酰化胆碱酯酶**

图9-2-2 真性ChE 形成磷酰化胆碱酯酶示意图

长期暴露于OPI,ChE 活力明显下降，但临床症状较轻，可能因人体对积聚的ACh 耐受性增强。

**【临床表现】**

**(** **一)急性中毒**

急性中毒发病时间和症状与毒物种类、剂量、侵入途径和机体状态(如空腹或进餐)密切相关。 口服中毒在10分钟至2小时发病；吸入者数分钟至半小时内发病；皮肤吸收后2~6小时发病。可为 个体、家庭成员或群体中毒。中毒后出现急性胆碱能危象(acute cholinergic crisis),表现为：

1. 毒蕈碱样症状 (muscarinic signs) 又称M 样症状。主要是副交感神经末梢过度兴奋，类 似毒蕈碱样作用。平滑肌痉挛表现为瞳孔缩小、腹痛、腹泻；括约肌松弛表现大小便失禁；腺体分泌增 加表现为大汗、流泪和流涎；气道分泌物增多表现为咳嗽、气促、呼吸困难、双肺干性或湿性啰音，严重 者发生肺水肿。

2. 烟碱样症状 (nicotinic signs) 又 称N 样症状。在横纹肌神经肌肉接头处ACh 蓄积过多， 出现肌纤维颤动、全身肌强直性痉挛，也可出现肌力减退或瘫痪，呼吸肌麻痹引起呼吸衰竭或停止。 交感神经节节后纤维末梢释放儿茶酚胺，表现为血压增高和心律失常。

3. 中枢神经系统症状 血 AChE 浓度明显降低而脑组织AChE 活力值>60%时，通常不出现中毒 症状和体征；脑AChE 活力值<60%时，出现头晕、头痛、烦躁不安、谵妄、抽搐和昏迷，有的发生呼吸、 循环衰竭死亡。

4. 局部损害 有些OPI 接触皮肤后发生过敏性皮炎、皮肤水泡或剥脱性皮炎；污染眼部时，出现 结膜充血和瞳孔缩小。

(二)迟发性多发神经病

急性重度和中度OPI (甲胺磷、敌敌畏、乐果和敌百虫等)中毒病人症状消失后2～3周出现迟发 性多发神经病(delayed polyneuropathy),表现为感觉、运动型多发性神经病变，主要累及肢体末端，发 生下肢瘫痪、四肢肌肉萎缩等。目前认为这种病变不是ChE 受抑制引起，可能是由于OPI 抑制神经靶 酯酶(neuropathy target esterase,NTE),使其老化所致。全血或红细胞ChE 活性正常，神经-肌电图检查 提示神经源性损害。

**(三)中间型综合征**

中间型综合征(intermediate syndrome)多发生在重度OPI (甲胺磷、敌敌畏、乐果、久效磷)中毒后 24～96小时及ChE 复能药用量不足病人，经治疗胆碱能危象消失、意识清醒或未恢复和迟发性多发 神经病发生前，突然出现屈颈肌和四肢近端肌无力及第Ⅲ、VⅡ、IX、X对脑神经支配的肌肉无力，出现 上睑下垂、眼外展障碍、面瘫和呼吸肌麻痹，引起通气障碍性呼吸困难或衰竭，可导致死亡。其发生与 ChE 长期受抑制，影响神经肌肉接头处突触后功能有关。全血或红细胞 ChE 活性在30%以下。高频 重复刺激周围神经的肌电图检查，肌诱发电位波幅进行性递减。