

2011 年系统性硬化病诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

来源：中华风湿病学杂志 2011 年 4 月第 15 卷第 4 期

1 概述

系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)是一种以皮肤变硬和增厚为重要特征的结缔组织病。女性多见，多数发病年龄在 30~50 岁。根据患者皮肤受累的情况将 SSc 分为 5 种亚型：

①限性皮肤型 SSc(limited cutaneous SSc)：皮肤增厚限于肘(膝)的远端.但可累及面部、颈部。

②CREST 综合征(CREST syndrome)：局限性皮肤型 SSc 的一个亚型，表现为钙质沉着 (calcinosis, C)，雷诺现象(Raynaud's phenomenon, R)，食管功能障碍(esophageal dysmotility, E)，指端硬化 (sclerodactyly, S) 和毛细血管扩张 (telangiectasia, T)。

③弥漫性皮肤型 SSc (diffuse cutaneous SSc)：除面部、肢体远端外，皮肤增厚还累及肢体近端和躯干。

④无皮肤硬化的 SSc (SSc sine scleroderma)：无皮肤增厚的表现，但有雷诺现象、SSc 特征性的

内脏表现和血清学异常。

⑤重叠综合征(overlap syndrome): 弥漫或局限性皮肤型 SSc 与其他诊断明确的结缔组织病同时出现, 包括系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎或类风湿关节炎。

2 临床表现

2.1 早期症状

SSc 最多见的初期表现是雷诺现象和隐袭性肢端和面部肿胀, 并有手指皮肤逐渐增厚。约 70% 的患者首发症状为雷诺现象, 雷诺现象可先于硬皮病的其他症状(手指肿胀、关节炎、内脏受累)1~2 年或与其他症状同时发生。多关节病同样也是突出的早期症状。胃肠道功能紊乱(胃烧灼感和吞咽困难)或呼吸系统症状等, 偶尔也是本病的首发表现。患者起病前可有不规则发热、胃纳减退、体质量下降等。

2.2 皮肤

几乎所有病例皮肤硬化都从手开始，手指、手背发亮、紧绷，手指褶皱消失，汗毛稀疏，继而面部、颈部受累。患者胸上部和肩部有紧绷的感觉。颈前可出现横向厚条纹，仰头时，患者会感到颈部皮肤紧绷，其他疾病很少有这种现象。面部皮肤受累可表现为面具样面容。口周出现放射性沟纹，口唇变薄，鼻端变尖。受累皮肤可有色素沉着或色素脱失。

皮肤病变可局限在手指(趾)和面部，或向心性扩展，累及上臂、肩、前胸、背、腹和下肢。有的可在几个月内累及全身皮肤，有的在数年内逐渐进展，有些呈间歇性进展，通常皮肤受累范围和严重程度在 3 年内达高峰。

临床上皮肤病变可分为水肿期、硬化期和萎缩期。水肿期皮肤呈非可凹性肿胀，触之有坚韧的感觉；硬化期皮肤呈蜡样光泽，紧贴于皮下组织，不易捏起；萎缩期浅表真皮变薄变脆，表皮松弛。

2.3 骨和关节

多关节痛和肌肉疼痛常为早期症状,也可出现明显的关节炎,约 29%可有侵蚀性关节病。由于皮肤增厚且与其下关节紧贴,致使关节挛缩和功能受限。由于腱鞘纤维化,当受累关节主动或被动运动时,特别在腕、踝、膝处,可觉察到皮革样摩擦感。SSc 早期可有肌痛、肌无力等非特异性症状,晚期可出现肌肉萎缩,后者一方面是由于皮肤增厚变硬可限制指关节的活动,造成局部肌肉失用性萎缩,在弥漫性皮肤型 SSc 此种情况可发生于任何关节,以手指、腕、肘关节多见;另一方面也与从肌腱向肌肉蔓延的纤维化有关,此时病理表现为肌纤维被纤维组织代替而无炎性细胞浸润。当 SSc 与多发性肌炎或皮肌炎重叠时患者可有明显近端肌无力,血清肌酸激酶持续增高。长期慢性指(趾)缺血。可发生指端骨溶解。X 线表现关节间隙狭窄和关节面骨硬化。由于肠道吸收不良、废用及血流灌注减少,常有骨质疏松。

2.4 消化系统

消化道受累为 SSc 的常见表现。仅次于皮肤受累和雷诺现象。消化道的任何部位均可受累，其中食管受累最为常见。

2.4.1 口腔：张口受限。舌系带变短，牙周间隙增宽，齿龈退缩，牙齿脱落，牙槽突骨萎缩。

2.4.2 食管：食管下部扩约肌功能受损可导致胸骨后灼热感，反酸。长期可引起糜烂性食管炎、出血、食管下段狭窄等并发症。下 2/3 食管蠕动减弱可引起吞咽困难、吞咽痛。组织病理示食管平滑肌萎缩，黏膜下层和固有层纤维化，黏膜呈不同程度变薄和糜烂。食管的营养血管呈纤维化改变。1/3 硬皮病患者食管可发生 Barrett 化生，这些患者发生狭窄和腺癌等并发症的危险性增高。食管功能可用食管测压、卧位稀钡餐造影、食管镜等方法检查。

2.4.3 小肠：常可引起轻度腹痛、腹泻、体质量下降和营养不良。营养不良是由于肠蠕动缓慢，微生物在肠液中过度增长所致，应用四环素等广谱抗生素常能奏效。偶可出现假性肠梗阻，表现为腹

痛、腹胀和呕吐。与食管受累相似。纤维化和肌肉萎缩是产生这些症状的主要原因。肠壁黏膜肌层变性，空气进入肠壁黏膜下面之后，可发生肠壁囊样积气征。

2.4.4 大肠：钡灌肠可发现 10%。50% 的患者有大肠受累，但临床症状往往较轻。累及后可发生便秘、下腹胀满，偶有腹泻。由于肠壁肌肉萎缩，在横结肠、降结肠可有较大开口的特征性肠炎(憩室)，如肛门括约肌受累。可出现直肠脱垂和大便失禁。

2.4.5 肝脏和胰腺：肝脏病变不常见，但原发性胆汁性肝硬化的出现往往都与局限性皮肤型 SSc 有关。胰腺外分泌机能不全可引起吸收不良和腹泻。

2.5 肺部

在硬皮病中肺脏受累普遍存在。病初最常见的症状为运动时气短，活动耐受量减低；后期出现干咳。随病程增长，肺部受累机会增多。且一旦累及。

呈进行性发展，对治疗反应不佳。

肺间质纤维化和肺动脉血管病变常同时存在，但往往是其中一个病理过程占主导地位。在弥漫性皮肤型 SSc 伴抗拓扑异构酶 I(Scl-70)阳性的患者中，肺间质纤维化常常较重；在 CREST 综合征中，肺动脉高压常较为明显。肺间质纤维化常以嗜酸性肺泡炎为先导。在肺泡炎期，高分辨率 CT 可显示肺部呈毛玻璃样改变，支气管肺泡灌洗可发现灌洗液中细胞增多。胸部 X 线片示肺间质纹理增粗，严重时呈网状结节样改变。在基底部最为显著。肺功能检查示限制性通气障碍，肺活量减低，肺顺应性降低，气体弥散量减低。体检可闻及细小爆裂音，特别是在肺底部。闭塞、纤维化及炎性改变是肺部受累的原因。

肺动脉高压常为棘手问题，它是由于肺间质与支气管周围长期纤维化或肺间小动脉内膜增生的结果。肺动脉高压常缓慢进展，除非到后期严重的不可逆病变出现。一般临床不易察觉。无创性的超

声心动检查可发现早期肺动脉高压。尸解显示约 29%~47% 患者有中小肺动脉内膜增生和中膜黏液瘤样变化。心导管检查发现 33% 患者有肺动脉高压。

2.6 心脏

病理检查 80% 患者有片状心肌纤维化。临床表现为气短、胸闷、心悸、水肿。临床检查可有室性奔马律、窦性心动过速、充血性心力衰竭，偶可闻及心包摩擦音。超声心动图显示约半数病例有心包肥厚或积液，但临床心肌炎和心包填塞不多见。

2.7 肾脏

SSc 的肾病变以叶间动脉、弓形动脉及小动脉为最著，其中最主要的是小叶间动脉。血管内膜有成纤维细胞增殖、黏液样变、酸性黏多糖沉积及水肿，血管平滑肌细胞发生透明变性。血管外膜及周围间质均有纤维化，肾小球基底膜不规则增厚及劈裂。SSc 肾病变临床表现不一，部分患者有多年皮肤及其他内脏受累而无肾损害的临床现象；有些在

病程中出现肾危象，即突然发生严重高血压，急进性肾功能衰竭。如不及时处理，常于数周内死于心力衰竭及尿毒症。虽然肾危象初期可无症状，但大部分患者感疲乏加重，出现气促、严重头痛、视力模糊、抽搐、神志不清等症状。实验室检查发现肌酐正常或增高、蛋白尿和(或)镜下血尿，可有微血管溶血性贫血和血小板减少。

2.8 其他表现

2.8.1 神经系统病变：在弥漫性皮肤型 SSc 的早期阶段可出现正中神经受压、腕管综合征。在急性炎症期后，这些症状常能自行好转。可出现孤立或多发单神经炎(包括脑神经)，这常与某些特异的抗体如抗 ulRNP 抗体相关。SSc 可出现对称性周围神经病变。可能与合并血管炎有关。

2.8.2 口干和眼干：口干、眼干很常见，与外分泌腺结构破坏有关，如能满足干燥综合征的诊断标准，可诊断重叠综合征。

2.8.3 甲状腺功能低下：20%~40%的患者有

甲状腺功能减退,这与甲状腺纤维化或自身免疫性甲状腺炎有关,病理表现为淋巴细胞浸润。半数患者血清中可有抗甲状腺抗体。

3 诊断要点

3.1 实验室检查

3.1.1 常规实验室检查: 一般无特殊异常。红细胞沉降率(ESR)可正常或轻度增快。贫血可由消化道溃疡、吸收不良、肾脏受累所致,一般情况下少见。可有轻度血清白蛋白降低,球蛋白增高,可有多株高 γ 球蛋白血症和冷球蛋白血症。血中纤维蛋白原含量增高。

3.1.2 免疫学检查: 血清抗核抗体阳性率达90%以上,核型为斑点型、核仁型和抗着丝点型,抗核仁型抗体对SSc的诊断相对特异。抗Scl-70抗体是SSc的特异性抗体,阳性率为15%~20%,该抗体阳性与弥漫性皮肤硬化、肺纤维化、指趾关节畸形、远端骨质溶解相关。抗着丝点抗体在SSc中的阳性率是15%~20%,是局限性皮肤型SSc

的亚型 CREST 综合征较特异的抗体，常与严重的雷诺现象、指端缺血、肺动脉高压相关。抗 RNA 聚合酶 I/III 抗体的阳性率为 4%~20%，常与弥漫性皮肤损害、SSc 相关肾危象相关。抗 u3RNP 抗体阳性率为 8%，在男性患者中更多见，与弥漫性皮肤受累相关。抗纤维蛋白 Th/T0 抗体阳性率约 5%，与局限性皮肤受累和肺动脉高压相关。抗 PM/Scl 抗体阳性率为 1%，见于局限性皮肤型 SSc 和重叠综合征(多发性肌炎/皮肌炎)。抗 SSA 抗体和(或)抗 SSB 抗体存在于 SSc 与干燥综合征重叠的患者。约 30% 的患者类风湿因子阳性。

3.2 病理及甲褶检查

硬变皮肤活检见网状真皮致密胶原纤维增多。表皮变薄，表皮突消失，皮肤附属器萎缩。真皮和皮下组织内(也可在广泛纤维化部位)可见 T 细胞大量聚集。甲褶毛细血管显微镜检查显示毛细血管袢扩张与正常血管消失。

3.3 影像学检查

X 线检查可有两肺纹理增强,也可见网状或结节状致密影,以肺底为著,或有小的囊状改变。高分辨率 CT 是检测和随访问质性肺病的主要手段,只要可能应该检查。钡餐检查可显示食管、胃肠道蠕动减弱或消失,下端狭窄,近侧增宽,小肠蠕动亦减少,近侧小肠扩张,结肠袋可呈球形改变。双手指端骨质吸收,软组织内有钙盐沉积。

3.4 诊断标准

目前临床上常用的标准是 1980 年美国风湿病学会(ACR)提出的 SSc 分类标准,该标准包括以下条件:

(1)主要条件:近端皮肤硬化:手指及掌指(脚趾)关节近端皮肤增厚、紧绷、肿胀。这种改变可累及整个肢体、面部、颈部和躯干(胸、腹部)。

(2)次要条件:

①指硬化:上述皮肤改变仅限手指。

②指尖凹陷性瘢痕或指垫消失:由于缺血导致指尖凹陷性瘢痕或指垫消失。

③双肺基底部纤维化：在立位胸部 X 线片上，可见条状或结节状致密影。以双肺底为著，也可呈弥漫斑点或蜂窝状肺，但应除外原发性肺病所引起的这种改变。

判定：具备主要条件或 2 条或 2 条以上次要条件者。可诊为 SSc。雷诺现象、多发性关节炎或关节痛、食管蠕动异常、皮肤活检示胶原纤维肿胀和纤维化、血清有抗核抗体、抗 Scl-70 抗体和抗着丝点抗体阳性均有助于诊断。

但是该标准的敏感性较低，无法对早期的硬皮病作出诊断，为此欧洲硬皮病临床试验和研究协作组(EULAR scleroderma trial and research group, EUSTAR)提出了“早期硬皮病”的概念和诊断标准，即如果存在：①雷诺现象；②手指肿胀；③抗核抗体阳性，应高度怀疑早期硬皮病的可能；应进行进一步的检查；如果存在下列 2 项中的任何一项就可以确诊为早期硬皮病：①甲床毛细血管镜检查异常或②硬皮病特异性抗体。如抗着丝点抗体阳性

或抗 Scl-70 抗体阳性。但早期硬皮病可能与未分化结缔组织病、混合性结缔组织病不易鉴别。

3.5 鉴别诊断

本病应与假性硬皮病，如硬肿病、硬化性黏液水肿、嗜酸性筋膜炎及肾源性系统性纤维化/肾源性纤维性皮病相鉴别。

4. 治疗方案及原则

虽然近年来 SSc 的治疗有了较大进展。但有循证医学证据的研究仍然很少。皮肤受累范围及程度、内脏器官受累的情况决定其预后。早期治疗的目的在于阻止新的皮肤和脏器受累。而晚期的目的在于改善已有的症状。治疗措施包括抗炎及免疫调节治疗、针对血管病变的治疗及抗纤维化治疗 3 个方面。

4.1 抗炎及免疫调节治疗

4.1.1 糖皮质激素：糖皮质激素对本症效果不显著。通常对于皮肤病变的早期(水肿期)、关节痛、肌肉病变、浆膜炎及间质性肺病的炎症期有一定疗

效。剂量为泼尼松 30~40mg/d, 连用数周, 渐减至维持量 5~10mg/d。

4.1.2 免疫抑制剂: 常用的有环磷酰胺、环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等。有报道对皮肤、关节或肾脏病变可能有效, 与糖皮质激素合用, 常可提高疗效和减少糖皮质激素用量。甲氨蝶呤可能对改善早期皮肤的硬化有效, 而对其他脏器受累无效。

4.2 血管病变的治疗

4.2.1 SSc 相关的指端血管病变(雷诺现象和指端溃疡): 应戒烟, 手足避冷保暖。常用的药物为二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 如硝苯地平(10~20mg/次, 每日 3 次), 可以减少 SSc 相关的雷诺现象的发生和严重程度, 常作为 SSc 相关的雷诺现象的一线治疗药物。静脉注射伊洛前列素 $0.5 \sim 3 \text{ g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ 连续使用 3~5d, 或口服 50~150 μg , 每日 2 次, 可用于治疗 SSc 相关的严重的雷诺现象和局部缺血。

4.2.2 SSc 相关的肺动脉高压:

主要措施包括:

①氧疗: 对低氧血症患者应给予吸氧。

②利尿剂和强心剂: 地高辛用于治疗收缩功能不全的充血性心力衰竭; 此外, 右心室明显扩张, 基础心率 >100 次/min, 合并快速心房颤动等也是应用地高辛的指征。对于合并右心功能不全的肺动脉高压患者, 初始治疗应给予利尿剂。但应注意肺动脉高压患者有低钾倾向, 补钾应积极且需密切监测血钾。

③肺动脉血管扩张剂: 目前临床上应用的血管扩张剂有: 钙离子拮抗剂、前列环素及其类似物、内皮素-1 受体拮抗剂及 5 型磷酸二酯酶抑制剂等。

钙离子拮抗剂: 只有急性血管扩张药物试验结果阳性的患者才能应用钙离子拮抗剂治疗。对这类患者应根据心率情况选择钙离子拮抗剂。基础心率较慢的患者选择二氢吡啶类, 基础心率较快的患者则选择地尔硫草。开始应用从小剂量开始。在

体循环血压没有明显变化的情况下，逐渐递增剂量，争取数周内增加到最大耐受剂镀，然后维持应用。应用 1 年以上者还应再次进行急性血管扩张药物试验重新评价患者是否持续敏感，只有长期敏感者才能继续虚用。

前列环素类药物：目前国内只有吸入性伊洛前列素上市。该药可选择性作用于肺血管。对于大部分肺动脉高压患者，该药可以较明显降低肺血管阻力，提高心排血量。半衰期为 20~25min，起效迅速，但作用时间较短。每天吸入治疗次数为 6~9 次。每次剂量至少在 5~20 μ g。长期血用该药。可降低肺动脉压力和肺血管阻力，提高运动耐量，改善生活质量。

内皮素-1 受体拮抗剂：内皮素-1 主要由内皮细胞分泌，是一种强的内源性血管收缩剂。临床试验研究表明内皮素-1 受体拮抗剂可改善肺动脉高压患者的临床症状和血流动力学指标。提高运动耐量，改善生活质量和生存率。推荐用法是初始剂量

62.5mg，每日 2 次，连用 4 周，后续剂量 125 mg，每日 2 次，维持治疗。该药已经被欧洲和美国指南认为是治疗心功能III级肺动脉高压患者的首选治疗。其不良反应主要表现为肝损害，治疗期间应至少每月监测 1 次肝功能。

5 型磷酸二酯酶抑制剂：西地那非是一种强效、高选择性 5 型磷酸二酯酶抑制剂。西地那非在欧洲被推荐用于治疗 SSc 相关的肺动脉高压，推荐初始剂量 20mg，每日 3 次。常见不良反应包括头痛、面部潮红等，但一般可耐受。

一氧化氮：一氧化氮是血管内皮释放的血管舒张因子，具有调节血管张力、血流、炎症反应和神经传导等广泛的生物学作用。长期吸入一氧化氮可能对肺动脉高压有一定疗效，但仍需要进一步的随机对照试验以评估其安全性和有效性。

4.2.3 SSc 相关肾危象：肾危象是 SSc 的重症。应使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)控制高血压。即使肾功能不全透析的患者，仍应继续使用

ACEI。激素与 SSc 肾危象风险增加相关，使用激素的患者应密切监测血压和肾功能。

4.3 抗纤维化治疗

虽然纤维化是 SSc 病理生理的特征性表现。但迄今为止尚无一种药物(包括 D 青霉胺)被证实对纤维化有肯定的疗效。转化生长因子(TGF)- β 在 SSc 的纤维化发病机制中起重要作用，但 TGF- β 拮抗剂对 SSc 纤维化是否有效尚有待进一步研究。

4.3.1 SSc 相关的皮肤受累：有研究显示甲氨蝶呤可改善早期弥漫性 SSc 的皮肤硬化，而对其他脏器受累无效。因此，甲氨蝶呤被推荐用于治疗弥漫性 SSc 的早期皮肤症状。其他药物如环孢素 A、他克莫司、松弛素、低剂量青霉胺和静脉丙种球蛋白(IVIG)对皮肤硬化可能也有一定改善作用。

4.3.2 SSc 的间质性肺病和肺纤维化：环磷酰胺被推荐用于治疗 SSc 的间质性肺病，环磷酰胺冲击治疗对控制活动性肺泡炎有效。近期的非对照性实验显示抗胸腺细胞抗体和霉酚酸酯对早期弥

慢性病变包括间质性肺病可能有一定疗效。另外，乙酰半胱氨酸对肺间质病变可能有一定的辅助治疗作用。

4.4 其他脏器受累的治疗

SSc 的消化道受累很常见。质子泵抑制剂对胃食管反流性疾病、食管溃疡和食管狭窄有效。胃平滑肌萎缩可导致胃轻瘫和小肠运动减弱，促动力药物如甲氧氯普胺和多潘立酮可用于治疗 SSc 相关的功能性消化道动力失调，如吞咽困难、胃食管反流性疾病、饱腹感等。胃胀气和腹泻提示小肠细菌过度生长，治疗可使用抗生素，但需经常变换抗生素种类，以避免耐药。

5. 预后

SSc 一般是慢性病程，预后与确诊的时间密切相关，出现内脏并发症影响预后。最近的数据显示 SSc 的 5 年生存率超过 80%，但一些亚型的预后仍较差，如进展性的肺动脉高压 2 年生存率低于 50%。而病死率最高的是合并肾危象，1 年生存率

低于 15%，早期使用 ACEI 可能改善预后。SSc 病变仅限于皮肤，没有内脏受累的预后较好。