



白塞病综合征

(Behçet' s syndrome, BS)

林晓娴

2021.12.23



目录

- 1 概述及流行病学
- 2 发病机制及病理学
- 3 临床表现
- 4 辅助检查
- 5 诊断及分类标准
- 6 治疗原则及方案
- 7 预后与随访

1

概述及流行病学

白塞综合征（BS）又称贝赫切特病，是一种以血管炎为基础病理改变的慢性、复发性自身免疫/炎症性疾病，主要表现为反复发作的口腔溃疡、生殖器溃疡、葡萄膜炎和皮肤损害，亦可累及周围血管、心脏、神经系统、胃肠道、关节、肺、肾等器官。



BS在中东、远东、地中海地区发病率较高，故被称为“丝绸之路病”。发病年龄多为15~50岁，中位发病年龄34岁，男女发病率相似，但男性早期发病者更易出现重要脏器受累，预后较差。

2

发病机制及病理学

宿主细菌或细菌反应的改变

2

如热休克蛋白、链球菌抗原、幽门螺杆菌、单纯疱疹病毒和细小病毒B19。

免疫失调

3

- ◆ 口腔黏膜抗原、内皮细胞、视网膜S抗原等自身抗体
- ◆ Th1、Th2和Th17应答、MBL不足
- ◆ 中性粒细胞及单核细胞、黏附分子和细胞因子活性增强

遗传易感性

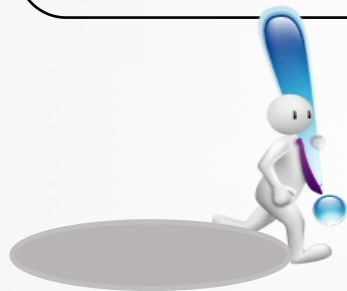
1

与某些HLA和某些非HLA基因之间的联系，HLA-B51显著相关。

HLA：人类白细胞抗原

全身炎症性血管炎

口腔和生殖器溃疡、葡萄膜炎、皮肤损害、胃肠道、神经和血管损害等。



病理特点:

1

其主要病理特点是血管炎，可侵袭循环系统**所有**大小(小、中、大)的动静脉。

2

血管和周围组织可见大量以**中性粒细胞**为主的炎症细胞浸润。

3

炎症可累及血管壁全层，引起血管狭窄，导致组织器官缺血变性和功能下降。



3

临床表现

临床表现

起病隐匿，病情呈反复发作与缓解交替。全身多系统、多脏器均可受累，皮肤黏膜损害是最常见的临床表现，眼、血管、胃肠道、神经系统受累者预后不佳。

01

口腔溃疡

95%

复发性 (>3次/年)、阿弗他溃疡是首发症状，可发生在口腔任何部位，典型病变为圆形，中央凹陷，表面覆有黄白色假膜，周围有红晕。较大溃疡可遗留瘢痕。咽深部溃疡和狭窄可导致吞咽困难和呼吸困难。

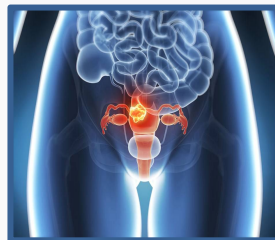


02

生殖器溃疡

51.7%~93%

最特异性的病变，但较口腔溃疡出现的次数较少，溃疡深大，边缘不规则，常疼痛剧烈，愈合后常留有瘢痕，最常见于男性阴囊、女性外阴和肛周。



03

眼损害

26.8%~93%

前葡萄膜炎可有眼红、眼痛、畏光、流泪、前房积脓等，后/全葡萄膜炎最常见，主要表现为突然出现的视力下降、眼前漂浮物。眼后段受累最严重，可出现静脉性视网膜血管炎，视乳头水肿、黄斑水肿。

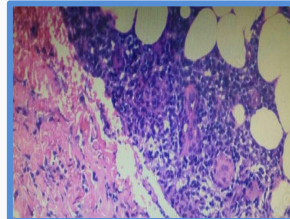


04

皮肤损害

39.4%~87.1%

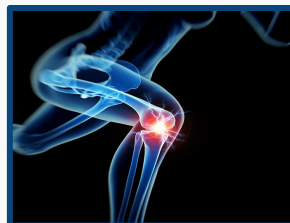
皮损表现多样，**痛性结节性红斑**为女性最常见，好发于下肢，假性毛囊炎和痤疮样皮疹在男性更常见，是一种圆形无菌性脓疱，基部有红斑和水肿病变，血栓性浅静脉炎在男性多见。



05

关节损害

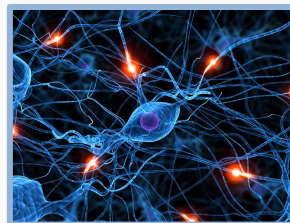
约半数会发生非侵袭性、非对称性且非变形性关节炎，**常累及大、中关节**，包括膝、踝和腕关节，表现为关节红、肿、热、痛，大多预后良好，少见畸形。



06

神经系统损害

脑实质性受累最常见，表现为亚急性发作的头痛、共济失调和偏瘫；**非实质**受累指静脉窦血栓形成，表现为剧烈头痛、恶心呕吐。



07

消化道损害

常见症状包括腹痛、腹泻和血便，与炎症性肠病难以鉴别。可累及全消化道，表现为单个或多个溃疡，可继发肠出血或穿孔。



临床表现

08

血管损害

各种不同直径的动脉和静脉均可受累，静脉受累更常见。血管周围和血管内炎症可导致出血、管腔狭窄、静脉血栓或动脉瘤。



09

肺部损害

最常累及肺血管，出现肺动脉瘤、肺血栓形成，临床表现为咳嗽、胸痛、胸闷、呼吸困难等。



10

心脏损害

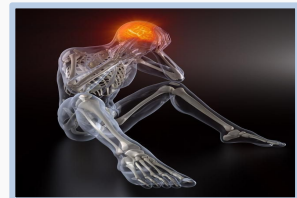
表现多样，心包炎，瓣膜病变，冠状动脉病变，心肌炎，多提示不良预后。



11

其他损害

可有发热、乏力和不适感等全身症状，肾脏病变和周围神经系统、心脏和肺部病变较少见。



4

辅助检查

辅助检查

BS 无特异性生物标志物或病理组织学特征。

01

实验室检查：

常规化验：

血、尿、粪常规，肝肾功能、电解质、
红细胞沉降率、C反应蛋白（CRP）等。

02

针刺反应试验：

—— 是诊断 BS 的特异性体征，静脉穿刺或皮肤创伤后出现类似皮损具有同等价值
用20号无菌针头在前臂屈面中部斜行刺入约 0.5 cm 沿纵向稍作捻转后退出，
24~48 h 后局部出现直径>2 mm 的毛囊炎样小红点或脓疱疹样改变为阳性。

03

特殊检查：

早期发现病变的检查：

胃肠镜、胸部高分辨 CT、血管超声、心脏超声、颅脑 CT/MRI、腰椎穿刺
等。

神经白塞综合征诊断的检查：

颅脑MRI和CT、电生理、脑脊液检
查；

——（有助于排除感染）

指标：

- ① 红细胞沉降率增快；
- ② CRP 升高；
- ③ 中性粒细胞/淋巴细胞比例升高；
- ④ (HLA)-B5/51 阳性率较高。



- ① MRI 是诊断神经白塞综合征的金标准；
- ② 头颅MRV或CT静脉成像用于诊断CVST。

5

诊断及分类标准



诊断及分类标准

BS诊断/分类标准细则

序号	症状/体征	评分
(1)	眼部病变（前葡萄膜炎，后葡萄膜炎，视网膜血管炎）	2
(2)	生殖器阿弗他溃疡	2
(3)	口腔阿弗他溃疡	2
(4)	皮肤病变（结节性红斑、假性毛囊炎）	1
(5)	神经系统表现	1
(6)	血管受累（动静脉血栓、静脉炎或浅静脉炎）	1
(7)	针刺试验阳性	1



★注：针刺试验是可选项，主要评分系统不包括针刺试验，如果进行了针刺试验，且结果为阳性，则额外加1分，评分 ≥ 4 分提示BS。

鉴别诊断

◆ 眼部炎症（葡萄膜炎）：

- ☆ 克罗恩病；
- ☆ 溃疡性结肠炎；
- ☆ 脊柱关节炎。

◆ 关节炎：

- ☆ 系统性红斑狼疮；
- ☆ 反应性关节炎；
- ☆ 强直性脊柱炎；
- ☆ 银屑病关节炎；
- ☆ 幼年特发性关节炎。

◆ 生殖器溃疡：

- ☆ 性传播疾病。



◆ 口腔阿弗他溃疡：

- ☆ 天疱疮；
- ☆ HIV感染；
- ☆ 单纯疱疹病毒；
- ☆ 系统性红斑狼疮；
- ☆ 炎症性肠病和乳糜泻；
- ☆ 咽炎和颈部淋巴结肿大；
- ☆ Stevens-Johnson综合征；
- ☆ 周期性中性粒细胞减少等。



◆ 胃肠道症状：

- ☆ 克罗恩病；
- ☆ 溃疡性结肠炎。

6

治疗方案及原则

BS目前尚无公认的有效根治药物，主要治疗目标是迅速抑制炎症，防止复发，防止不可逆的器官损伤，延缓疾病进展。



治疗原则

多学科联合诊疗、个体化治疗、早期治疗有助于控制病情，改善预后。BS的眼病、血管、神经和胃肠道受累与预后不良相关。

治疗应根据年龄、性别、器官受累的类型及严重程度，个体化选择药物治疗。





治疗策略



一般治疗



局部治疗



全身药物治疗



手术治疗



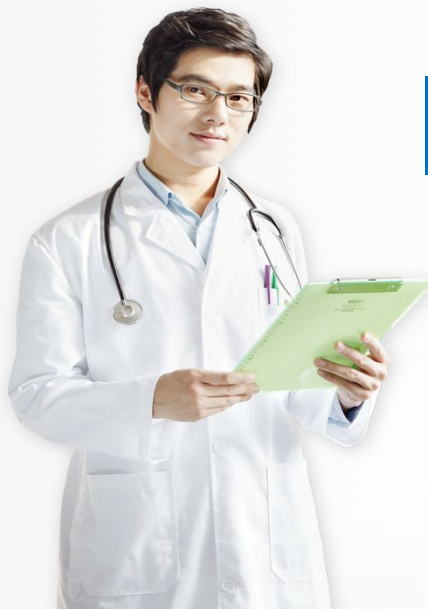
一般治疗

- ① 注意保持口腔卫生，平时不宜进食过硬或温度过高的食物，以免损伤口腔黏膜，避免进食刺激性食物；
- ② 发生口腔或生殖器溃疡时，及时处理伤口，避免细菌感染。



局部治疗

- ① 对复发不频繁、症状较轻、无需持续性系统治疗的口腔、外阴溃疡患者，局部糖皮质激素（简称激素）治疗有助于改善皮肤黏膜病变的严重程度和持续时间；
- ② 若有眼部炎症，玻璃体内注射曲安奈德、激素缓释剂有助于注射眼的炎症控制。



主要治疗药物

糖皮质激素：

- (1) 控制急性症状有效，根据脏器受累及病情的严重程度酌情使用，不可突然停药，与免疫抑制剂联合效果更好。



秋水仙碱：

- (1) 抑制中性粒细胞功能，对结节性红斑、生殖溃疡和关节痛有一定疗效，且可显著改善患者的口腔溃疡、假性毛囊炎；
- (2) 耐受性普遍良好，没有引起任何严重的不良反应。



非甾体抗炎药：

- (1) 具有消炎镇痛作用，结节性红斑和疼痛性溃疡及关节炎症状有一定疗效。



阿普斯特：

新型口服、小分子磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂

- (1) 阿普斯特可显著减少口腔和生殖溃疡的数量，改善关节受累和肠道症状，提高患者生活质量；
- (2) 总体耐受性良好，主要ADR与胃肠系统有关，包括腹泻、恶心和头痛。



主要治疗药物——免疫抑制剂

环孢素A:

- ① 可有效降低眼部发作的频率和严重程度，并改善患者的视力；
- ② 对于眼部BS，环孢素A与硫唑嘌呤联用更佳；
- ③ 使用环孢素A与神经系统受累风险增加相关，有神经系统病变的患者要次选环孢素A；
- ④ 肾功能障碍、高血压和多毛症是环孢素A常见的ADR。

硫唑嘌呤:

- ① BS多系统病变的主要用药，对口腔生殖溃疡和关节炎有一定疗效，且可降低BS患者的失明率，并可减少后期免疫抑制剂（如硫唑嘌呤、环孢素A或环磷酰胺）的使用量；
- ② 使肠BS患者获得临床和内镜缓解；
- ③ 是血管和神经受累患者最常用的药物；
- ④ 耐受性良好，在甲基转移酶缺乏时会导致转氨酶短暂升高和血细胞减少，因此要做基因检测。

其他:

- ① 麦考酚酯：对葡萄膜炎、血管以及神经系统受累的BS患者有效。
- ② 环磷酰胺：对胃肠、血管以及神经系统受累的BS患者有效。
- ③ 沙利度胺：100 mg/d和300 mg/d均可有效改善口腔和生殖器溃疡，并实现完全缓解，但对改善关节炎无效。

主要治疗药物——生物制剂

TNF- α 抑制剂:

英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普、利妥昔单抗

- ① 依那西普组口腔溃疡和结节性红斑的平均数量显著降低;
- ② 英夫利西单抗和阿达木单抗可有助于改善难治性或复发性BS葡萄膜炎的病程及激素与免疫抑制剂的减量;
- ③ 阿达木单抗对胃肠道受累的BS患者有效; 且其他药物更有效且更快消除静脉血栓形成, 常见ADR是感染, 其次是注射部位反应和结核病;
- ④ 利妥昔单抗对伴有细胞毒药物耐药性严重眼部表现的患者有益。

TNFis对经其他免疫抑制剂治疗失败的神经系统受累的BS患者有效, 但个别患者在治疗或治疗停止后复发。

干扰素- α :

- ① 口腔溃疡的持续时间和疼痛程度以及生殖溃疡和丘疹脓疱病变的发生频率显著减少;
- ② 干扰素- α 在改善眼部缓解、视力和后葡萄膜炎方面优于环孢素A;
- ③ 可有效治疗关节炎。

常见ADR:

- ① 流感样症状, 其次是抑郁、白细胞减少、血小板减少、脱发和转氨酶升高。

01

● 皮肤黏膜受累：

- 结节性红斑和疼痛性溃疡：非甾体抗炎药（NSAIDs）；
- 口腔溃疡和生殖器溃疡：沙利度胺和硫唑嘌呤；
磷酸二酯酶-4 抑制剂（阿普斯特）；
- 改善结节红斑和口腔溃疡，**预防复发**：秋水仙碱（0.5mg，2~3次/d）；
- 结节红斑经秋水仙碱**治疗无效**，可使用全身性激素；
- 经上述治疗仍**控制不佳或不耐受者**，可考虑TNF- α 拮抗剂或 α 干扰素。



02

● 关节受累：

- 急性关节炎（**首选**）：NSAIDs和秋水仙碱；
- 急性单关节炎：关节腔内注射激素；
- 复发性和慢性关节炎：甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、 α 干扰素或TNF- α 抑制剂。



03

● 眼部受累：

- 孤立前葡萄膜炎：眼表散瞳药物和激素滴眼液；
- 有预后不良因素（**青年、男性、发病年龄小**）：全身免疫抑制剂
- 累及眼后段的患者：全身激素联合硫唑嘌呤、环孢素A、 α 干扰素或TNF- α 抑制剂治疗。



不同器官受累对应的全身药物治疗方案

04

胃肠道受累：

- 对无临床症状且血清CRP正常的肠BS，将内镜下病变愈合作为进一步治疗目标；
- 轻、中度肠白塞综合征一线治疗及维持治疗：
5-氨基水杨酸（2.25~3g/d）和柳氮磺吡啶（3~4g/d）；
- 中重度肠白塞综合征——帮助溃疡快速愈合：
激素，起始剂量泼尼松0.5~1.0mg/kg（或等效剂量甲泼尼龙或泼尼松龙）；
- 中重度活动期：
 - ① 环磷酰胺（每2周0.4~0.6g）诱导缓解，
 - ② 硫唑嘌呤（2.0~2.5mg/kg/d）维持缓解和预防手术后复发；
- 环磷酰胺有禁忌和难治性肠白塞综合征：
他克莫司；
- 食管溃疡及常规治疗无效时：
沙利度胺（50~100 mg/d）；
- 难治性患者：
TNF- α 拮抗剂；
- 全胃肠外营养：伴严重全身症状或肠道并发症（如深大溃疡、出血和穿孔）者短期给予，且应尽快过渡到肠内营养。



不同器官受累对应的全身药物治疗方案

05

心脏及大血管受累：

- 伴发急性深静脉血栓：激素和免疫抑制剂（硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素A）；
- 存在难治性静脉血栓：若出血风险较低且排除肺动脉瘤，可同时加入抗凝治疗（低分子肝素SC、华法林2-8mg/d po）；
- 存在动脉瘤：高剂量激素和环磷酰胺；
- 难治性静脉血栓和肺动脉瘤BS者，可使用生物制剂：TNF- α 抑制剂等。



06

神经系统受累：

- 实质性神经BS：激素+免疫抑制剂（环磷酰胺、硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯）；
- 急性期：
 - ① 激素冲击治疗（甲泼尼龙1000mg/d，5~7d），
 - ② 之后序贯口服泼尼松1mg/kg/d，维持1个月，
 - ③ 后逐渐减量维持3~6个月以预防复发；
- 重症患者：激素+环磷酰胺；
避免使用环孢素A，增加神经系统风险；
- 全身给药：可联合鞘内注射甲氨蝶呤和/或地塞米松
- 经上述治疗控制不佳：TNF- α 拮抗剂。



全身药物治疗

药物	受累器官类型					
	皮肤粘膜	关节	葡萄膜炎	血管	中枢神经系统	胃肠道
秋水仙碱	√	√				
阿普斯特	√					
硫唑嘌呤	√(基因检测)	√	√	√	√	√
环孢素A			√	√	▲	
环磷酰胺			▲	√	√	√
干扰素-a	√	√	√			
TNF抑制剂	√	√	√	√	√	√
沙利度胺	√	×	▲			√
麦考酚酯	×		√	▲	√	
甲氨蝶呤		√	▲		√	

注：“√”表示有效，“×”表示无效，“▲”表示不确定或有争议

本院BS治疗推荐药物

分类	药物	推荐用法用量	肝肾功能不全	老人	妊娠	哺乳	常见ADR
免疫抑制及调节药	硫唑嘌呤 50mg	初始剂量: 50mg/d 4-6周内逐渐增量 MAX:2.5mg/(kg·d)	减量	尚不明确	D级 说明书: 禁用	L3	头晕、恶心、腹泻, 发热、皮疹、肌痛、关节痛、低血压、肝肾功能失调和胆汁郁积
	环孢素 50mg	10mg/(kg·d), 分次给药	调整剂量	慎用, 低剂量给药	C级	L3	高血压、神经毒性
	环磷酰胺 200mg	每月给予 (500mg-1g)/m ²	调整剂量	低剂量给药	D级	L5	过敏、感染、恶心、呕吐、脱发
	吗替麦考酚酯 250mg	低剂量500mg, bid 数日后加至目标剂量 1000-1500mg, bid	无需调整	慎用	D级	L4	腹泻、骨髓移植、感染
	甲氨蝶呤 2.5mg	起始: 15mg/W MAX: 25mg/W+叶酸 (1mg/W)	慎用	慎用, 低剂量给药	X级	L4	贫血、恶心、嗜睡、动脉血栓、肝毒性、间质性肺炎、荨麻疹

本院BS治疗推荐药物

分类	药物	推荐用法用量	肝肾功能不全	老人	妊娠	哺乳C	常见ADR
糖皮质激素	泼尼松 5mg	起始: 40-60mg/d 维持: 5-10mg/d	慎用	慎用, 低剂量给药	C级	L2	体液潴留, 高血压, 骨质疏松、消化性 溃疡、过敏、糖尿 病
其他	秋水仙碱 0.5mg	1-2mg/d 分次给药	轻度: 无需调整 重度: 减量	减量	C级	L3	腹泻、恶心、咽喉 痛、头痛
	沙利度胺 25mg	25~50 mg, qn	无需调整	慎用	X级	L5	嗜睡、低钙血症、 疲劳、焦虑、白细 胞减少、便秘、浮 肿、肌痛、呼吸困 难、皮疹
	柳氮磺吡啶 250mg	3-4g/d 分3-4次给药	减量	慎用, 权衡利弊	B级 说明书: 禁用	L3 说明书: 禁用	恶心、消化不良、 皮疹、头痛、白细 胞减少、骨髓抑制
(利大于弊时用柳氮磺吡啶, 需同时补充叶酸, 并监测新生儿是否有核黄疸)							

本院BS治疗推荐药物

分类	药物	推荐用法用量	肝肾功能不全	老人	妊娠	哺乳 (C)	常见ADR
TNF- α 抑制剂	英夫利西单抗 100mg	0、2和6周时给予 5mg/kg, 之后每8周 给予5mg/kg*IVF	减慢滴速	慎用	B级	L3	细菌感染、白 细胞减少、贫 血、抑郁、头 痛、结膜炎、 心悸、恶心
	阿达木单抗 40mg/0.4ml	初始给予1次负荷剂 量80mg, 然后一周后 给予40mg, 此后每两 周给予40mg*SC	/	国外: 慎用 国内: 无需调整	B级	L3	感染、狼疮样 综合征、肝酶 升高、上呼吸 道感染、恶心、 头疼、皮疹
	依那西普 25mg/0.47ml	25mg*SC, 一周2次	无需调整	无需调整	B级	L2	上呼吸道感染、 发热、腹泻、 皮疹
	利妥昔单抗 500mg/50ml 100mg/10ml	第1日和第15日静脉 给予1000mg, 然后每 6个月或按需给药 *IVF	减慢滴速	无禁忌	C级	L4	发热、寒战、 腹痛、肌痛、 淋巴球减少症、 皮疹、恶心

儿童

儿童Behçet综合征的相关数据有限，但其临床表现通常与成人相似。



老年人

以皮肤黏膜累及为主。治疗主要包括局部和小剂量全身激素、秋水仙碱或免疫抑制剂，生物制剂较少使用，尽量避免全身用药导致的不良反应。

妊娠期

妊娠可增加早产和产后静脉血栓风险，使用小剂量低分子肝素和小剂量激素以减少血栓事件发生的风险；若出现严重器官损害和应用具有致畸作用的免疫抑制剂，建议暂停备孕计划。

妊娠前3~6个月停用环磷酰胺、甲氨蝶呤、沙利度胺。

妊娠期相对安全的药物包括泼尼松 ≤ 10 mg/d、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、环孢素A、他克莫司和秋水仙碱。

妊娠早期，应用TNFi不增加自发性流产、胎儿畸形风险。

妊娠中期，应用TNFi会增加新生儿体内的药物浓度。依那西普胎盘转运率低，可延用至中期；个别患者可延长至整个孕期。

哺乳期妇女

柳氮磺吡啶（早产儿、G-6PD缺乏、高胆红素血症慎用）、环孢素A、秋水仙碱（服用12h后喂养）、泼尼松 ≥ 20 mg/d和硫唑嘌呤（应丢弃服药后4h内的乳汁），而环磷酰胺、甲氨蝶呤应避免使用。

所有TNFi均可以用，但不推荐用利妥昔单抗。如患者发生严重中枢神经系统或心血管受累，应立即终止哺乳，可用环磷酰胺或激素冲击治疗，及时控制病情活动。

手术治疗

手术指征：



1 肠穿孔、严重狭窄致肠梗阻、大脓肿和大量胃肠道出血；

2 药物治疗反应差，且因肠痿等肠道并发症生活质量低下者；

3 动脉瘤破裂或即将破裂及严重动脉闭塞。



手术要点：


尽可能选在病情稳定期，开放性手术及介入手术（血管内移植、搭桥术、结扎和植入物）易出现移植物闭塞、吻合口假性血管瘤形成、吻合口/瓣周漏等术后并发症。

在术前及术后均应使用激素、免疫抑制剂和/或生物制剂以减少术后并发症。



7

预后与随访



目前对BS患者疾病缓解尚无共识，亦无标准的停药方案。

01

对有重要脏器受累者，根据患者的年龄、性别、疾病严重程度，进行某些免疫抑制治疗至少18-24个月，在疾病缓解2~5年后逐渐减少免疫抑制剂剂量。

02

根据耐受情况逐渐减少糖皮质激素，并停用具有更大毒性可能的免疫抑制剂（如英夫利西单抗或环孢素），换为可能更安全的药物（如硫唑嘌呤）。



预后与随访

预后



单纯皮肤黏膜、关节受累者预后良好

01

葡萄膜炎——可致失明

02

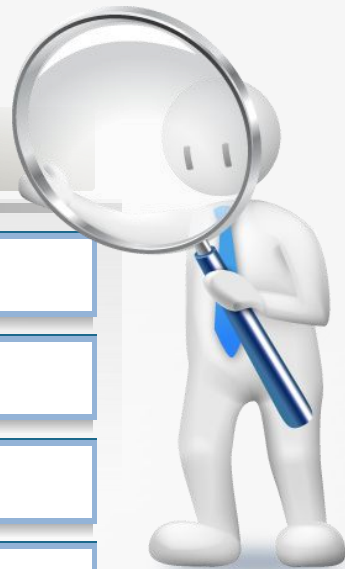
胃肠道受累——大出血、穿孔、肠痿

03

心血管——动脉瘤破裂

04

神经系统——瘫痪



随访

随访频率

取决于患者的疾病受累范围及严重程度，一般每1~6个月随访1次；

随访内容

详细记录临床特征及实验室检查指标。



随堂测验

1、白塞病常见的眼部病变 (D)

- A、角膜炎
- B、巩膜炎
- C、视网膜炎
- D、葡萄膜炎

2、白塞病的诊断标准不包括 (E)

- A、复发性口腔溃疡
- B、复发性生殖器溃疡
- C、眼疾
- D、皮肤针刺反应阳性
- E、皮肤出现斑疹及疱疹

一、辜雅莉主任：

对复发不频繁、症状较轻的口腔、外阴溃疡患者，局部使用糖皮质激素，可选药物有哪些？是否还有其他药物可以局部使用？

林晓娴药师：

①局部使用激素药，如曲安奈德乳膏。用药频率为一日3-4次，直到溃疡所致疼痛消退。生殖器溃疡也可使用强效局部皮质类固醇激素。

②也可局部用硫糖铝联合或替代局部皮质类固醇激素、吡美莫司、表面麻醉药。局部用硫糖铝1g/5mL(一日4次，用作漱口剂)可减轻疼痛、降低发生率及缩短愈合时间。

吡美莫司于皮肤病灶局部涂一薄层，轻柔充分涂擦，可以缩短愈合时间。

表面麻醉药的疗效虽然一般较小，但可在进食和刷牙前使用以短暂缓解不适。

敬请
指导!

