

医学参考报

风湿免疫专刊 Rheumatology & Immunology

第十二期 NO.12

本期执行主编简介



管剑龙 教授

现任复旦大学附属华东医院风湿免疫科主任、主任医师、教授、博士研究生导师/博士后合作导师。

兼任复旦大学风湿免疫过敏性疾病研究中心副主任，上海市医学会风湿病分会副主任委员，上海中西医结合风湿病学会副主任委员，海峡两岸医药卫生协会风湿病委员会血管炎学组常委。

负责国家自然科学基金、上海市科委重点课题，上海中康医院发展中心白塞病科技创新课题、上海卫生健康委员会白塞病重点攻关项目等共21项；发表学术论文200余篇。任 *Rheumatology (Oxford)*、*J Autoimmune Dis Rheumatol* 编委。

导读

- 血管型白塞综合征 2版
- 述评：白塞综合征的不同表型 3版
- 血液型白塞综合征 4版
- 眼型白塞综合征 5版
- 肠型白塞综合征 6版
- 独辟蹊径 精益求精
复旦大学附属华东医院
风湿免疫科的学科发展 7版
- 白塞综合征与妊娠 8版

白塞综合征的临床诊断与鉴别诊断思路

复旦大学附属华东医院风湿免疫科 管剑龙

白塞综合征 (Behçet's syndrome, BS) 又称白塞病 (BD)，是一种以复发性口腔溃疡为最常见首发症状，逐渐伴发外阴溃疡、结节性红斑等皮肤黏膜病变为基本临床特征，可能选择性发生眼炎、胃肠道溃疡、主动脉瓣返流、静脉血栓、动脉瘤、动脉狭窄、关节炎、神经损害或血细胞减少症等1~2个器官损害的变异性血管炎。

复旦大学附属华东医院率先提出BS分型精准治疗。BS分型需要一系列指标评估，包括临床症状、口腔溃疡、外阴溃疡、结节性红斑、眼炎、其他内脏受累等的特点，结合相应内脏器官的化验、超声、磁共振、CT、内窥镜检查结果，甚至诊断性治疗观察，根据每个患者的具体情况而定。

一、临床诊断注意要点

BS的诊断具有挑战性，目前，缺乏针对BS的特异性诊断试剂，通常以“眼-口-生殖器三联征”为基础，结合其他临床症状综合判断，排除其他类似疾病来明确BS的诊断。

1. 临床哲学思维

BS的本质是器官损害的变异性血管炎，复发性口腔溃疡、逐渐伴发外阴溃疡及结节性红斑等皮肤黏膜病变为早期基本表现，感官即能感知；眼炎、胃肠道溃疡、主动脉瓣返流、静脉血栓、动脉瘤、动脉狭窄、关节炎或血细胞减少症等深层次现象，要靠临床思维才能把握是否与BS相关；而失明、神经损害、动脉瘤或肠穿孔则是BS本质的最终原形毕露。

长期口腔溃疡的折磨，以及看病预约困难、工作时间受到影响，或者路途遥远，往往导致患者到网上搜索自己相关的症状。但是，真正能够搜到本质的往往很少，大部分搜索到的一些表象或者五花八门的假象。所以，运用互联网的时候，一定要防止误诊、误治，尤其是网上广告铺天盖地，包治百病的大都存在问题。

风湿免疫科和皮肤科医师

对BS的认知率较高、较准确。患者自己运用互联网搜索也大大提高了认知率，但经常误判。其他一些科室，对BS认知率较低，尤其是手术科室。运用动态的、全面的、普遍联系的临床辩证思维，仔细询问病史，了解各部位的各种损害及其特点，结合长期发作与缓解的慢性病程进行综合分析，才能减少误诊和漏诊。

2. 口腔溃疡特异性

发作频率：许多BS诊断标准强调，口腔溃疡每年发作3次以上。笔者发现，一般人很难回忆起，类似回忆一年感冒几次、腹泻几次，BS患者也很少或者无法回忆每年口腔溃疡发作了3次、4次还是具体多少次，大部分叙述口腔溃疡经常发作、每月发作几次、此起彼伏几乎不间断或几个月发作一次。

形态位置：口腔溃疡为圆形或者椭圆形，大小不一，周边红润，表面覆有白苔，可累及口唇黏膜、舌头和牙龈，且溃疡与溃疡之间的黏膜多正常颇具特异性。一般一周左右愈合，个别咽喉部深大溃疡，可延缓一个月以上不愈合。注意BS口腔溃疡的诊断应该由医生亲自观察或者患者提供清晰照片更可靠。

伴随症状：口腔溃疡常为BS最早期的症状，并逐渐伴发其他症状。若突然同时发生眼炎、口腔溃疡、外阴溃疡或者皮肤红斑等一系列症状，一般不考虑BS，此时应重点排查天疱疮或者副肿瘤性天疱疮。

3. 其他表现

外阴溃疡：由医生观察到或患者诉说外阴部阿弗他溃疡，并且常遗留瘢痕，应该包括肛周溃疡。注意区别生殖器感染、炎症，甚至肿瘤经常误认为溃疡发作。

皮肤病变：结节性红斑和多形性红斑特异性强，而假性毛囊炎或丘疹性脓疱则一般，青春期痤疮不应该被认为BS的皮肤病变。

眼部炎症：最常见的是全葡萄膜炎、后葡萄膜炎或网膜

血管炎。单纯前或中葡萄膜炎很少。而睑板腺囊肿(霰粒肿)、结膜炎、角膜炎，甚至干眼症不属于BS的特异性眼部病变。

肠溃疡：肠溃疡约占内脏器官损伤的1/4，肠溃疡60%以上没有任何前期临床症状，如果不进行消化道内窥镜检查，常因突发肠穿孔、肠出血或者急腹症才明确。目前，BS诊断标准中不包括肠溃疡，忽视了肠溃疡的诊断价值。

回盲部溃疡：为克罗恩病、肠BS、肠结核和淋巴瘤一系列疾病共同的临床表现。临床上能够透过现象看到本质，鉴别诊断并不困难。例如，克罗恩病是一种全消化道疾病，100%累及消化道，病理改变为非特异性炎性肉芽肿。而BS则是一种变异性血管炎，可累及多个脏器的全身性疾病，肠溃疡仅约14%，且二者诊断标准迥然不同。

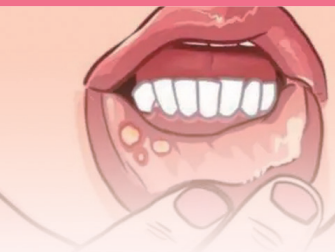
心血管病变：以下肢静脉血栓最常见，其次是动脉瘤、动脉狭窄。BS合并心血管受累多为年轻人难治性高血压、心肌梗死和脑卒中的常见原因。

神经损害：BS最晚出现的系统损害，包括脑实质、脑血管和精神症状。其中，精神症状不容忽视，表现为经常哭笑无常，但记忆力减退不明显。

针刺反应：很多人惧怕导致该检查很难实施，所以2014年BS国际标准中，针刺试验列为非必需的BS诊断标准，针刺试验加1分，但是，对没有做针刺试验者，不知道阳性还是阴性者评分就不公平。

自身抗体：BS细胞免疫原发性或者继发性异常，结节性红斑为典型IV型变态反应。BS体液免疫异常不明确，且缺乏特异性自身抗体。

急症手术：青年人突发阑尾炎、肠穿孔或肠出血，急症手术后发热、腹腔渗液、创口化脓；如主动脉瓣反流、心力衰竭、心脏瓣膜置换术、动脉瘤支架术等手术后，创口不愈合者，建议仔细询问口腔溃疡等病史，化验血沉、CRP等炎症指标，应重点



排查BS。

二、鉴别诊断思路

临床上，回盲部溃疡这个词就常常激发一系列联想，包括肠BS、克罗恩病、肠结核和淋巴瘤等，任何一种疾病的诊断和鉴别诊断，不要只盯着一个症状，例如肠溃疡这一点，要动态的、全面的去认识疾病的本质，结合每种疾病的分类标准进行借鉴。

BS诊断主要是根据临床症状及临床检测进行综合诊断。口腔溃疡常为急性发作或作为最早期的症状出现，其他部位损害往往陆续出现，表现比较完全时较易确诊，但若不注意损害特点及以后的反复发作病程，易误诊为其他疾病；慢性发作病例，由于各部位损害往往分别发生或因症状不典型而易造成漏诊。因此，只有仔细询问病史，了解BS各部位的常见损害及其特点，结合长期发作与缓解的慢性病程进行综合分析，才能减少误诊和漏诊。临床同时发生口、眼、生殖器及皮肤症状者，重点注意与一些疾病鉴别。

广告

给乐® 硫酸羟氯喹片

经典的DMARDs药物
——缤纷快乐，一路有您

给乐® 硫酸羟氯喹片
经典DMARDs药物
缤纷快乐，一路有您

给乐® 硫酸羟氯喹片
经典DMARDs药物
缤纷快乐，一路有您

医学参考报

敬请关注风湿免疫专刊微信



陈永 副研究员

血管型白塞综合征 (vascular Behçet's syndrome, VBS) 是一组以复发性炎症血栓形成和(或)动脉受累为特征的BS。

一、临床特点

BS 并发血管疾病的发病率为5%~30%，男性明显多于女性，静脉受累明显多于动脉。BS 血管病变可表现为动脉瘤、动脉硬化、动脉狭窄、动脉栓塞、深静脉血栓等，并因发病部位不同表现出相应的临床表现(图1)。在所有动脉损害部位中，最常见累及部位为腹主动脉，其次为肺动脉、颈动脉、股动脉等。在多数情况下，BS 相关动脉瘤可没有任何症状，发现时往往已形成较大的动脉瘤。BS 动脉瘤同样可以累及肺循环，主要在欧美患者中报道，亚洲患者相对欧美患者少见。肺动脉瘤可合并 Hughes-Stovin 综合征、腔静脉血栓形成、周围动脉瘤和心内血栓形成等，偶可见发现充满血栓的动脉瘤。约2.3%的BS患者存在静脉损害。深静脉血栓形成(DVT)是BS最常见的血管表现。DVT可以发生在静脉系统的任何位置，多发生于下肢静脉，为附壁血栓，不易脱落。腔静脉血栓常出现于BS后期，若同时累及肝静脉和上、下腔静脉可导致布加综合征和上、下腔静脉综合征。BS 相关静脉血栓可与其他脏器损害合并存在，文献报道约5.1%的眼白塞和3.0%的肠白塞合并静脉血栓。

在华东医院的BS数据库中，约18.0%的BS患者存在

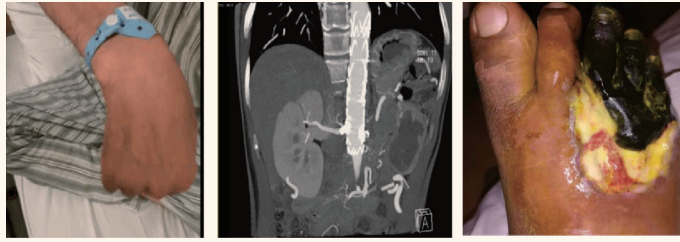
血管损害；平均发病年龄36.2岁；男性明显多于女性(1.9:1, $OR=1.9, P=0.004, 95\%CI 1.3 \sim 2.6$)。年轻患者(<50岁)和老年人(≥ 50 岁)的血管受累发生率相似，分别为16.58%和23.53%。但在女性患者中，年轻患者发病率较老年患者低(11.43% vs 20%)。在受累血管分布方面，受影响最常见的是脑血管(男29.6%，女59.4%)和下肢血管(男31.2%，女17.2%)。但同一并非累及单一或单种类血管，患者可以出现动脉闭塞、血栓与动脉瘤并存。

二、发病机制

目前BS合并血管疾病的机制研究较少。近年来，研究对炎症与血栓形成之间的关系有了新的认识。“炎症性血栓”学说被用于解释BS累及血管。细胞因子如IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 和趋化因子(CXCL8)是BS发病的主要参与者。同时认识到，与许多其他慢性炎症一样，BS炎症通过内皮功能障碍、血小板过度激活和组织因子(TF)表达增加促进血栓形成事件。另外，凝血成分如纤维蛋白原、凝血酶、Xa因子和VIIa

血管型白塞综合征

深圳市人民医院风湿免疫科 陈永



锁骨下巨大动脉瘤压迫臂丛神经导致垂腕症状

肾梗死

动脉血栓导致末端坏疽

图1 BS血管病变举例

因子可能与免疫系统细胞上的特定受体如整合素、凝血酶受体(PARs1-3-4)和PARs2等相互作用，并放大炎症级联反应。

三、诊断

血液检查方面凝血功能尤其是D-二聚体对血栓性疾病的诊断具有重要意义。头颅MRI对发现早期脑梗死病变具有敏感的检出率，胸部应常规检查CT，颈部、腹部、四肢血管可采用彩色多普勒(CDFI)进行筛查。

BS血管病变尚难与其他疾病或原因引起的血管病变如衰老、糖尿病、吸烟、癌症等进行鉴别。需要依据病史结合临床

检查加以排除。在除外其他疾病和发现器质性血管疾病证据时，可以诊断BS并发血管病变。

四、治疗

BS合并动脉瘤和血栓形成的主要治疗方案是使用大剂量糖皮质激素和环磷酰胺。环磷酰胺可以每月静脉输液，糖皮质激素通常是连续3次静脉注射甲基泼尼松龙进行冲击治疗，然后口服泼尼松，剂量为1 mg/(kg·d)。观察性、非对照证据显示，英夫利西单抗对部分难治性患者有疗效。

BS血管病变治疗具有高度个体化特征，需根据患者情况

制定特殊的治疗方案。对于动脉瘤、血管栓塞，EULAR推荐除非有生命危险，否则不应进行手术。对于出血高风险的患者，有必要进行栓塞治疗。如外周动脉瘤很小、无症状，大剂量皮质类固醇和环磷酰胺的药物治疗对于这样的小动脉瘤可能足够了；否则需要紧急手术或支架植入。为了降低术后并发症和复发的风险，除了手术或支架植入外，药物治疗是必要的。药物治疗最好在动脉瘤修复手术之前就开始。无论是肺动脉瘤还是外周动脉瘤，手术治疗方式的选择可根据动脉瘤的大小、位置和外科医生的经验而定。(自体)静脉移植术在BS患者中显示出较高的血栓形成的风险，因此对有必要患者应该首选合成移植术。

静脉血栓治疗方面仍以内科对症治疗为主，一般不必长期使用抗凝药物。临床亦可见在BS炎症控制后，发生血栓脱落引起脑梗死、肺栓塞病例报道；故对于评估后，认为血栓具有脱落风险，笔者认为应给予积极抗凝治疗，避免进一步的并发症或死亡。

白塞综合征的中医药治疗

复旦大学附属华东医院风湿免疫科 陈永

在白塞综合征(Behçet's syndrome, BS)的治疗中，补充和替代医学是不可或缺的一部分，也获得来自患者及医生的关注。有证据表明，中药的一些成分具有抗炎作用，类黄酮、类固醇、生物碱、糖苷、多酚、姜黄素、萜类、 γ -亚麻酸、酚类二萜等类似物。与合成类固醇类和非类固醇类抗炎药相比，它们的副作用更小，成本更低。在中医理论中，BS在临床表现和发病机制上与狐惑病相似。《金匮要略》中最早记载了狐惑的出现。在这一经典中医文献中，涉及了甘草泻心汤、赤小豆当归散等经典治疗方剂。经过几千年的实践应用和调整，又发展出了一些同样值得进一步重视的经典方剂。

辨证论治是中医药的特色。在《中国白塞综合征中西医结合诊疗专家共识(2020年)》中，对BS的辨证分型纳入热

毒炽盛、肝脾湿热、阴虚热毒和气虚瘀毒4种中医证型，分别推荐以清营汤、龙胆泻肝汤合甘草泻心汤、大补阴丸合四妙勇安汤及托里消毒饮为基础进行加减治疗。

2021年天津中医药大学Yan等一项荟萃研究(详见:Yan J et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;8202512)显示，与对照组相比，中药对BS的所有主要结局(总有效率:临床治愈数、显著改善数或改善数/总数;治愈率:临床治愈人数/总人数;复发率)和7/10的次要结局(临床特征评分:口腔溃疡、眼部病变、生殖器溃疡、皮肤病变、关节病变、发热和疼痛反应;实验室指标水平:红细胞沉降率、C反应蛋白和免疫球蛋白A)显示有效。这16项RCT中有11项报道了不良事件，其中中药煎剂的不良事件少于西

药。这篇综述包括一系列的经典处方。另对甘草泻心汤加味治疗BS进行荟萃分析。甘草泻心汤作为经典方剂的代表和高频使用中药，值得在个体化用药和药理学方面进一步探索。荟萃分析结果认为，中药治疗BS可能是安全有效的，但由于纳入的研究质量不理想，需要更多的精心设计的随机对照试验来证实。

药食同源是中医药的优点之一。笔者在甘草泻心汤的基础上依据国家卫生健康委员会发布的药食同源目录进行改良形成的甘草养阴汤(Gancao Nurishing-yin decoction)在银屑病、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中确认具有治疗价值。近来研究显示具有抗氧化、抗炎的确切效果(参见:Chen Y et al. Front Neurosci. 2022;990040.)，有望开发为BS治疗的新方法。

医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明
副社长: 吕春雷
副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066
网址: www.yxckb.com

风湿免疫专刊

主编: 栗占国
顾问: 伍沪生 张春春 顾越英
副主编: (按姓氏笔画排序) 古洁若 朱平 孙凌云 苏茵 张志毅 赵岩 徐沪济 黄慈波 曾小峰 鲍春德

常务编委: (按姓氏笔画排序) 王轶 王吉波 王国春 左晓霞 毕黎琦 刘毅 李小峰 李向培 李兴福 杨程德 肖卫国 吴华香 张旭 张缪佳 赵丽君 赵东宝 陶怡

编委: (按姓氏笔画排序) 于清宏 王永福 王晓非 方勇飞 厉小梅 石柱秀 帅宗文 叶霜 田新平 白玛央金 冯学兵 吕良敬 吕昭萍 朱剑 向阳

刘升云 齐文成 孙尔维 孙红胜 李芹 李挺
李茹 李洋 李小霞 李忆农 李占全 李胜光
李振彬 李梦涛 李彩凤 李彩萍 李鸿斌 杨旭燕
杨岫岩 杨念生 吴振彪 何岚 何东仪 沈海丽
张岩 张育 张凤肖 张莉芸 陈进伟 陈海英
林禾 林进 林玲 竺红 周彬 郑毅
赵铨 胡绍先 段新旺 侯勇 施春花 姜林娣
袁国华 贾俊峰 柴克霞 崔刘福 董凌莉 鲁静
靳洪涛 路跃武 詹锋 管剑龙 戴冽 戴生明
魏蔚

本期执行主编: 管剑龙

主编助理: 李茹 李静
编辑部主任: 丛阿鹏
投稿邮箱: c011402@126.com

述评：白塞综合征的不同表型

【据《Nat Rev Rheumatol》2021年4月报道】题：白塞综合征的不同表型（*Nat Rev Rheumatol* 编辑部 作者 Jessica McHugh）

近期在 *Arthritis Res Ther* 上发表的两篇论文已经确定了BS的各种表型，这对个性化医疗来说，迈出了有用的一步。

“在日常实践中，我们注意到BS的主要器官受累可能会有所不同，”其中一篇论文的通讯作者管剑龙教授说道，“‘例如’葡萄膜炎很少与‘这些患者’的肠道病变重叠，反之亦然。”

为了探索这些不同的表型，研究人员对2012年9月至2020年1月期间复

旦大学华东医院就诊的860例BS患者进行了横断面分析。

研究发现男性和女性器官受累的模式不同，包括男性患者的丘疹性皮炎、眼部疾病、心血管疾病和中枢神经系统（CNS）受累的患病率较高，而女性患者生殖器溃疡的患病率较高。

值得注意的是，分层聚类分析揭示了具有不同器官受累患者的五个亚组：皮肤和黏膜亚型、关节亚型、胃肠道亚型、葡萄膜炎亚型和伴有CNS受累的心血管亚型。

“部分肠道和血管受累的患者没有明显的症状，”管剑龙教授说，“这种集群模式可以帮助我们避免对没有腹部症

状的‘葡萄膜炎患者’进行不必要的内窥镜检查。我们可能‘还筛查’CNS病变患者的血管受累情况。”

另一项研究中确定了一组类似的亚组，调查日本BS患者的临床集群。“‘我们的’论文的一个重要方面是，我们使用了两个大型队列进行分析：横滨市立大学的大约600例‘患有’BS的‘患者’和厚生劳动省的大约6000例‘患者’，”本研究的通讯作者Yohei Kirino解释道，“这种‘方法’使我们能够在两个独立的注册表中验证聚类分析。”

五个临床集群包括皮肤黏膜亚型、伴有有关节炎的黏膜皮肤亚型、胃肠道亚

型、眼亚型和神经亚型。Kirino课题组发现，每个集群的比例随时间而变化，包括胃肠道受累患者的频率增加，这与日本和韩国之前的流行病学研究数据一致。

“‘我们的’研究不包括遗传和疾病活动等重要因素，因此集群的‘分辨率’是模糊的，”Kirino教授解释说，“我们目前正在进行一项由公共资助的全国性白塞病登记研究，‘其中’将包括1000多例患者，并将纳入表型、治疗、前瞻性跟踪‘疾病’活动评分、GWAS和BS的各种生物标志物的详细信息。通过这项分析，我们旨在确定更详细的BS亚型，优化医疗护理并预测预后，并改善患者护理，”他总结道。

原文链接 BS的临床表型聚类特征



邹峻 主任医师

本研究尝试在华东医院大样BS队列中研究患者的性别相关表型差异和主要内脏受累等BS流行病学特征的组合模式（*Arthritis Res Ther*. 2021年1月. 上海华东医院 作者邹峻等）

本研究最终入组分析860例，包括131例患者在幼年期（<16岁）出现BS相关的症状，69例患者于16岁前符合至少一项上述的BS诊断/分类标准。152例患者于40岁后首次出现BS相关症状。

一、人口统计、临床表型、主要内脏受累

本队列患者的年龄为36岁（IQR：28~47岁）。发病年龄为27岁（20~36岁），病程7年（3~10年）。Krause评分为4（3~5）。男女性别比例为（M：F=1.16：1）。口腔溃疡的患病率为99.5%。其他黏膜及关节表现的发生率分别为：生殖器溃疡77.1%，结节性红斑40.0%，脓疱性丘疹24.2%，关节炎或关节痛21.0%。主要器官累及的发生率为：肠道受累20.7%，葡萄膜炎18.0%，血管受累8.5%（包括两个肺动脉瘤和两个与静脉血栓），食管溃疡4.2%，心脏损害4.4%（心脏瓣膜受累30例、心室内血栓2例、冠状动脉受累5例和心肌炎1例），中枢神经系统受累3.6%（16例实质病变患者，脑静脉窦血栓形成4例，4例实质病变和脑动脉瘤，2例脑膜炎）和骨髓异常增生综合征（MDS）0.7%。

二、性别与临床表型相关分析

男性眼部受累较多见（男：女，RR=2.32，95%CI 1.67~3.22），其中全葡萄膜炎（2.72，1.88~3.92），血管受累（2.00，1.23~3.23），其中深静脉血

栓形成（2.71，1.17~6.27）和动脉血栓形成或动脉瘤（1.97，1.07~3.64），心脏病灶（5.46，2.33~12.8）CNS受累（2.73，1.10~6.76）。男性与皮肤症状关联密切（1.15，1.02~1.30），尤其脓疱性丘疹样皮损（1.70，1.32~2.19）。女性与生殖器溃疡相关（男：女，0.84，0.79~0.91）。但是，前葡萄膜炎、肠道受累（包括肠道糜烂、溃疡和穿孔）和食管溃疡方面无性别间差异。葡萄膜炎与肠道受累呈负相关（0.26，0.14~0.49， $P < 0.0001$ ）。

三、幼年BS与成年BS比较

与成人患者相比，患儿有较高频率的脓疱性丘疹（1.57，1.12~2.20）和较低关节痛（0.15，0.02~1.07）和全葡萄膜炎（0.43，0.18~1.03）患病率。幼年组中没有发现心脏病变。肠道受累和大静脉（下腔静脉、肝静脉）血栓形成的发生率有增加的趋势，但差异无统计学意义。

四、晚发病BS与成年BS比较

晚发病BS患者有较高频率的肠道受累（1.39，1.03~1.89），特别是较高肠道溃疡的患病率（1.47，1.03~2.10）和较低眼部受累的患病率（0.54，0.34~0.87），全葡萄膜炎（0.54，0.34~0.87）和脓疱性丘疹（0.46，0.29~0.73）的患病率较低。

五、聚类分析

通过聚类分析方法生成了5个具有不同临床特征的表型。

C1（n=307，35.7%）皮肤和黏膜型，晚发病，女性为主

C1构成最大的表型。中位发病年龄28岁（IQR：20~38岁），女性为主（M：F=0.64：1）。所有患者有生殖器溃疡。结节性红斑的患病率为40.7%，脓疱性丘疹的患病率为20.8%。本组无主要内脏受累，除1例罹患MDS。

C2（n=124，14.4%）关节受累型，晚发病，性别比（男：女=0.97：1）

C2组的中位发病年龄为28岁（IQR：19~37岁）。所有患者均出现关节受累（关节炎或关节痛）。脓疱性丘疹占28.2%。主要内脏受累罕见，除了18例肠道病变和2例食管溃疡聚集于此表型。

C3（n=156，18.1%），GIBS型，晚发病，性别比（男：女=1.08：1）

92.3%研究对象有肠道病变，包括肠道糜烂（5例）、溃疡（117例）和穿孔（22例），平均发病年龄28岁（IQR：19~38岁）。大多数患者有口腔溃疡（98%）、生殖器溃疡（61.5%）和脓疱性丘疹（25.6%），而结节性红斑患病率（19.2%）低于其他表型。本组中无眼部病变，无心脏或血管受累。32例患者出现食道病灶。食管溃疡与肠道受累密切相关（6.02，3.15~11.53）， $P < 0.0001$ ，3例患者合并有MDS。MDS患者发生肠道病变的风险高于非MDS患者RR=4.16，2.31~7.47， $P=0.008$ 。

C4（n=142，16.5%），葡萄膜炎型，年轻男性为主（男：女=2.94：1）

所有患者均有眼部病变，包括前葡萄膜炎（16例）和全葡萄膜炎（126例），平均发病年龄为25岁（IQR：20~32岁）。口腔溃疡占99.2%，生殖器性溃疡占58.5%，皮肤损害的发生频率与C2表型相似。相反，本组患者很少出现肠道受累（5.6%），无心脏、血管受累。符合JPN、CHN、ICBD、ISG标准的患者分别为83.8%、99.3%、99.3%和81.7%。

C5（n=131，15.2%），心血管型，男性（男：女=2.54：1）

C5患者的中位发病年龄为27岁（IQR：21~35岁）。44.3%罹患血管病变，其中，29例深静脉血栓，7例大静脉（腔静脉、肝）血栓，46例动脉血栓或动脉瘤占。44例患者出现心脏病变（44例为心脏瓣膜病、2例为心室血栓、1例为冠心病、1例为心肌炎）。C5中包括了大多数中枢神经系统（CNS）受累患者，脑实质受累15例，1例无菌性脑膜炎，4例硬膜窦血栓或深静脉血栓，2例伴有脑动脉瘤和脑实质病变，3例脑动脉受累合并脑实质病变，1例脑膜脑炎。本组有13例葡萄膜炎患者。血管受累与心脏病变（2.40，1.16~4.96， $P=0.027$ ）和CNS受累（1.08，1.00~1.17， $P=0.003$ ）呈正相关。结节性红斑发生率（58.6%）高于其他组。

六、总结

本研究中患者的临床症状、内脏累及特征与既往的报道基本一致。男性患者以较高的脓疱性丘疹皮损、葡萄膜炎、

心血管受累及CNS受累为特征，是女性的2~5倍，可推测提示男性BS患者相对预后不佳。女性患者以较高的生殖器溃疡患病率为特征。

本研究确定了5个不同的亚群：C1，皮肤和黏膜型；C2，关节类型；C3，GIBS型，主要包括肠道受累和食管溃疡聚集；C4，葡萄膜炎型，主要为男性，发病年龄较年轻；C5，心血管、CNS受累。每个亚型仅包含少数主要内脏累及的特征，反映了本研究队列中患者呈现出单器官、寡器官累及的临床特点。

C1包含的大多数患者仅有皮肤黏膜病灶，即BS患者最常见的基本临床表现，可严重影响生活质量。而对于其他亚群，即关节病变和主要器官累及，可出现严重的器官功能障碍，甚至致残，导致死亡，对于此类患者更应该给予强化治疗的策略。

C2中患者均有关节受累，并呈现较高的脓疱性丘疹的患病率。

C3包括大多数有胃肠道受累的患者。食道溃疡是一种少见BS临床的表现。本研究发现食管溃疡36例，主要集中于C3。其他特征包括眼部受累率、结节性红斑较低，无血管受累。诊断/分类标准中的主要表现（眼部受累）的缺乏，次要表现（结节性红斑）的频率较低导致C3中诊断为“不确定BS”患者的比率增加。这一现象印证了肠型BS诊断的困难性特征，内镜检查是辅助肠道受累的关键诊断手段。与前期报道一致，MDS患者的肠道受累风险比无MDS患者高4倍。因此，建议MDS患者进行基线结肠镜或影像学评估肠道受累情况。

C4：本研究证实葡萄膜炎是一个单独的表型，组内患者较少出现其他内脏受累，如心血管受累、肠道病灶。

本研究发现C5主要聚集了心血管病变的病例。心脏受累包括心肌炎、主动脉或二尖瓣疾病、腔内血栓和冠状动脉损害。在本队列中，主动脉瓣或二尖瓣疾病是最常见的心脏损害。C5中神经系统病变多为合并心血管病变的实质病变。此外，本研究的结果提示葡萄膜炎可重叠血管受累。

（复旦大学附属华东医院风湿科 邹峻 编译）

血液型白塞综合征

复旦大学附属华东医院风湿免疫科 申艳

血液型白塞综合征 (hematological Behçet's syndrome, HBS) 是在 BS 诊断基础上累及血液系统的 BS 患者。尽管部分文献及本团队的研究均发现了 8 号染色体三体与 BS 血液系统累及之间的关系,但其潜在机制尚不清楚。BS 和 MDS 可能具有相似的病理生理机制。由于 BS 合并 MDS 患者的肠道病变和 8 号染色体三体发生率较高,并且受位于 8 号染色体上基因控制的几种细胞因子的表达明显升高,因此,建议 BS 出现血液系统异常的患者检测 8 号染色体,其可能是 BS 罹患 MDS 的高风险指标。尽管如此,BS 与血细胞减少之间的致病关系仍不清楚。

一、临床表现

10 年来,华东医院风湿免疫科收治病情比较严重的 BS 患者近 2 000 例,其中血液型 BS 40 例,仅占 2.6%。女性多见,男比为 1 : 2.13,年龄 (45.2 ± 12.5) 岁,具有 8 号染色体三倍体异常患者占 90.9%,肠溃疡和 MDS 分别占 72.7% 和 45.7%。在 30 例 BS 合并 8 号染色体异常患者中,口腔溃疡最为常见 (100%),其次为生殖器溃疡 (80.0%),肠道受累、发热和皮肤病变分别占 73.3%、56.6% 和 56.6%。合并其他器官受累中,葡萄膜炎和血管病变仅各 1 例。BS 可影响血液系统引起血细胞异常,可表现为白细胞、血红蛋白、血小板中 1 ~ 3 系下降。

其中明确诊断 MDS 患者占 32.5%,血细胞减少的类型中以白细胞减少型最为多见,占 27.5%。

实验室检查除了 ESR 和 CRP 显著升高外其他检查未见异常。内窥镜下可见回盲部弥漫性黏膜水肿、多发浅溃疡或单发深大溃疡;少见单发或多发深凿样溃疡。也有文献报道这部分患者小肠溃疡多发,随访患者中也发现小肠溃疡的累及。对于 8 号染色体的检测采用的是染色体核型分析和荧光原位杂交技术。

在单因素分析中,与无 MDS 的 BS 患者相比,BS 合并 MDS 患者以女性多见,且年龄偏大,发热和肠道受累比率更高。BS 合并 MDS 的患者白细胞、血红蛋白和血小板显著降低,ESR 和 CRP 显著升高。logistic 回归分析显示,年龄 ($OR=0.907$, $95\%CI 0.829 \sim 0.993$, $P=0.035$), 肠溃疡受累 ($OR=14.349$, $95\%CI 1.901 \sim 108.319$, $P=0.010$), 发热 ($OR=1.155$, $95\%CI 1.153 \sim 339.221$, $P=0.039$), 白细胞计数低 ($OR=2.841$, $95\%CI 1.548 \sim 5.214$, $P=0.001$) 和 ESR 高 ($OR=0.964$, $95\%CI 0.944 \sim 0.983$, $P < 0.001$) 是 BS 患者合并 MDS 的独立危险因素。

韩国和日本的研究报道了 BS 与 MDS 的病例相对较多,但在中国患者中的研究很少。关于 BS 与血液系统损害之间原发、继发或同时发生的关系目前无定论。与无血液受累 BS 相

比,BS 合并 8 号染色体异常患者以女性多见 (71.9% vs 23.8%),且年龄偏大 (46.2 ± 11.4 vs 37.9 ± 12.8 岁),发热和肠道受累比率更高;而 8 号染色体三体发生率在血液科单纯 MDS 患者中仅占 7% ~ 9%,MDS 患者中几乎无肠溃疡。因此,以上临床结果表明,BS 合并血液受累和 8 号染色体三体可能是导致这些患者肠道溃疡高频率发生的原因,两者也可能存在协同作用。

在临床上,建议对患有 BS 和血液学异常的患者进行 8 号染色体的检查。由于 8 号染色体三体的患者容易发生 MDS 和肠溃疡,相反,如果 MDS 患者发展为复发性口腔溃疡及外阴溃疡,则应考虑 BS 的诊断,尤其是 BS 合并肠溃疡。未来需要进行大规模的前瞻性研究来进一步证实本团队研究的发现。

二、治疗及预后

BS 合并血液系统异常没有统一的治疗方法。除了常规治疗 BS 的药物如激素和免疫抑制剂外,治疗方案还包括英夫利昔单抗等生物制剂和骨髓移植或干细胞移植。有关血液型 BS 治疗的文献大多是病例报告。一项回顾性研究表明,使用阿扎胞苷可有效控制 MDS 相关自身免疫性疾病的症状并减少类固醇的剂量。Sanchez-Abarca 等研究结果表明,阿扎胞苷抑制 T 细胞的增殖和活化并降低促炎细胞因子的产生,这种作用



申艳 副主任医师

并不归因于药物的促凋亡作用,而是归因于诱导细胞生长停滞的基因下调。华东医院风湿科总结分析了 16 例 BS 合并 MDS 的患者治疗效果后发现,本团队目前随访的患者中有 3 例患者已经死亡,另外有 2 例患者 BS 症状控制不佳,如肠道溃疡没有愈合,其余患者虽然 BS 症状控制了,但是血细胞异常的控制仍然不理想,感染的发生率很高。对于血液型 BS 治疗的有效性存在争议,疗效报道也不一致。治疗上存在争议也同样说明了这些患者的难治性以及预后差的特点。

总之,合并有 BS、血细胞异常、肠溃疡和 8 号染色体三体的患者,临床上具有相对独立的流行病学、发病机制、临床特征和不良预后,推断可能是一种少见的、独立的、难治性 BS 表型。

ACR 速递: IL-17A/F 抑制剂可显著改善活动性 axSpA 患者的病情及提高生活质量

尽管中轴型脊柱关节炎 (axSpA) 发病机制尚未完全明确,但越来越多的研究发现白介素 (IL)-17 在 axSpA 发展及病理性新骨形成中扮演着重要角色;靶向 IL-17 轴的生物疗法可有效降低 axSpA 患者的炎症水平,改善患者生活质量,且耐受性良好,开启了 axSpA 治疗的新篇章。

Bimekizumab (BKZ) 是一种具有双重作用机制的新型人源化单克隆 IgG1 抗体,可特异性地抑制 IL-17A 和 IL-17F。已有研究表明 BKZ 对活动性 ASaxSpA 患者具有良好的疗效和安全性。III 期临床试验 BE MOBILE 1 和 BE MOBILE 2 均达到主要和次要终点 (见本刊 2022 年 7 期),为 axSpA 的治疗提供了新选择。

在刚刚召开的 2022 年美国风湿病学会 (ACR) 年会上,多位专家报告了 BKZ 对活动性 nr-axSpA 和 AS 患者临床症状、身体功能和健康相关生活质量 (HRQoL) 的积极作用,以及

长达 52 周的安全性,再次肯定了 BKZ 治疗活动性 axSpA 的疗效和安全性。

Bimekizumab 可显著改善活动性 axSpA 患者的临床症状,提高患者身体功能和生活质量

BE MOBILE 1 和 BE MOBILE 2 是两项平行试验,包括 16 周双盲期和 36 周维持治疗期,患者随机分配至 BKZ 160 mg Q4W 组或安慰剂组 (PBO),从第 16 周开始,所有患者均采取 BKZ 160 mg Q4W 治疗。在 BE MOBILE 1 和 BE MOBILE 2 中,分别纳入 254 例 nr-axSpA 患者 (BKZ : 128 ; PBO : 126) 和 332 例 AS 患者 (BKZ : 221 ; PBO : 111)。研究显示,基线时 nr-axSpA 和 AS 患者的疼痛、疲劳症状严重程度较高,身体功能严重受损,但直至 24 周患者心理功能无损伤未受损且持续至 24 周。

治疗 16 周后, BKZ 组 nr-axSpA 和 AS 患者临床症状、身

体功能和生活质量相较于 PBO 组显著改善。

临床症状改善: BKZ 组获得较低总脊柱疼痛评分、夜间脊柱疼痛评分,以及达到慢性病治疗功能评估-疲劳量表 (FACIT-Fatigue) 评分 ≥ 4 分改善的患者比例均高于 PBO 组。

身体功能和生活质量改善: BKZ 组获得较低 Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 评分及达到 AS 生活质量问卷 (ASQoL) 评分 (nr-axSpA : 64.8% vs 41.3% ; AS : 63.8% vs 49.5%)、36 项健康调查简表生理功能总分 (SF-36 PCS) (nr-axSpA : 58.6% vs 33.3% ; AS : 57.5% vs 45.0%) 临床相关改善阈值的患者比例均高于 PBO 组。

在接受 BKZ 治疗的 nr-axSpA 和 AS 患者中,平均总脊柱疼痛、夜间脊柱疼痛、BASDAI 晨僵评分,以及 FACIT-Fatigue 评分、BASFI 评分、ASQoL 和 SF-36 PCS 评分从基线持续改善至 24 周,且在第一次评估时

与 PBO 分离,即观察到 BKZ 组较 PBO 组快速改善。此外,第 16 周从 PBO 转换到 BKZ 组的患者在第 24 周的应答与持续接受 BKZ 治疗的患者应答相似。

以上结果表明,无论 axSpA 患者影像学表现如何, BKZ 均可迅速改善活动性 axSpA 患者的脊柱疼痛、晨僵和疲劳症状,提高患者身体功能和生活质量。

Bimekizumab 治疗活动性 axSpA 52 周的安全性良好

截至 52 周数据, BKZ 组分别有 75.0% (183/244) 的 nr-axSpA 患者和 75.5% (249/330) 的 AS 患者在第一次暴露于 BKZ 后发生 ≥ 1 次治疗相关不良事件 (TEAE),其中最常见的是鼻咽炎 (nr-axSpA : 12.3% ; AS : 9.1%)、上呼吸道感染 (nr-axSpA : 9.4% ; AS : 6.4%) 和口腔念珠菌病 (nr-axSpA : 7.4% ; AS : 6.1%)。严重 TEAE (nr-axSpA : $4.4/100$

患者年; AS : $7.1/100$ 患者年)、炎症性肠病 (nr-axSpA : 1.0 ; AS : 1.0) 及葡萄膜炎 (nr-axSpA : 1.5 ; AS : 2.4) 发生率较低。这与此前研究中的安全性数据一致,表明 BKZ 安全性良好。

总结

疼痛 (尤其是夜间疼痛) 是 axSpA 最早出现和显著的临床表现,长期慢性疼痛可导致患者活动受限、睡眠障碍、疲劳、焦虑和抑郁等一系列问题,严重影响患者的生活质量。而 BKZ 不仅可迅速缓解活动性 axSpA 患者的脊柱疼痛,改善晨僵和疲劳症状,还可提高患者身体功能和生活质量,使患者获益良多。此外,在 52 周的治疗期间,未发现新的安全性信号,表明 BKZ 安全性良好。未来,随着更多高质量循证医学证据的出现, BKZ 将在 axSpA 治疗中占据重要地位,造福更多 axSpA 患者。

(许赵蒙 董永超 许泽平 编译)

眼型白塞综合征

福建医科大学附属第一医院风湿免疫科 侯成成



侯成成 副主任医师

白塞综合征葡萄膜炎 (Behçet's uveitis, BU) 是眼部受累最常见的临床表现。BU 反复发作可导致视力下降甚至失明。但是,目前尚无 BU 的标准治疗方案,药物选择取决于疾病的严重程度及受累部位。

一、临床特征

本团队近来对本中心纳入

的 860 例 BS 住院患者做了聚类分析,发现约 18% 的 BS 患者合并葡萄膜炎,该比率低于其他国家的报道,其中约 2.1% 为前葡萄膜炎,15.9% 为全葡萄膜炎。此外,还发现本中心晚发型 BS 患者合并葡萄膜炎的比率约为 8.7%,儿童 BS 患者合并葡萄膜炎的比率约为 8.7%,这两群 BS 患者的葡萄膜炎表现形式主要包括前葡萄膜炎和全葡萄膜炎。急性发作性前葡萄膜炎伴前房积脓是 BS 眼部病变的特征表现,但仅见于约 1/3 的患者,另 2/3 的患者前葡萄膜炎不伴前房积脓或在就诊前症状已消失。后葡萄膜炎最常见的表现为视网膜血管炎,可发生于 50% ~ 93% 的 BS 眼部受累患者。视网膜血管炎可反复发作,持续数周,发作间期病情相对静止。大部分

葡萄膜炎以单侧前葡萄膜炎的急性发作为首表现,适当的治疗可迅速缓解,反复发作逐渐发展至双侧后葡萄膜炎及全葡萄膜炎。以视网膜、视盘的缺血性病灶起病的 BS 患者常进展为严重的全葡萄膜炎并伴有黄斑水肿、继发性青光眼及并发性白内障等一系列并发症而导致严重视力障碍。BS 受累血管的组织病理特征表现为血管周围非肉芽肿性 T 淋巴细胞和中性粒细胞浸润,伴黏附分子表达增多,闭塞性血管炎是 BS 眼部受累不同于其他葡萄膜炎的病理表现。

BS 男性患者更容易累及眼部且通常起病较早,病情更重。本团队通过对本中心 860 例 BS 患者进行聚类分析发现性别在 BS 眼部受累患者中存在统计学差异 ($P < 0.0001$),

男性 BS 患者更容易出现全葡萄膜炎 ($RR=2.72, P < 0.0001$),但是,性别在晚发型 BS 及儿童 BS 合并葡萄膜炎的患者中差异均无统计学意义。

二、诊疗进展

BS 葡萄膜炎的临床诊断主要依据患者有 BS 病史,出现明显视力下降,检查发现存在非感染性的葡萄膜炎炎症,即考虑 BS 伴发眼部受累。

1. 糖皮质激素在 BU 中的应用

糖皮质激素 (GS) 是 BS 眼部受累最常用的药物,在急性发作期可迅速抑制炎症,给药方式可选择球旁注射、玻璃体腔注射或联合全身用药。在前葡萄膜炎的治疗中,可局部滴眼或结膜下注射 GS,所有患者需根据前房炎症反应程度配合使用短效或者中长效

的睫状肌麻痹剂进行散瞳治疗。对于前房炎症反应特别严重者,可考虑短期给予 GS 口服治疗,如泼尼松,待炎症反应减轻后迅速减量,使用时间一般不超过 1 个月。大剂量全身 GS 通常用于治疗严重后葡萄膜炎和全葡萄膜炎,显示出较好的疗效。

2. 传统免疫抑制剂在 BU 中的应用

当 BU 患者使用 GS 单药治疗难以完全控制病情,在减药过程中出现反复,此时应同时联合免疫抑制剂及生物制剂治疗。常用的免疫抑制剂包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素 A、他克莫司和环磷酰胺等。硫唑嘌呤和环孢素 A 在维持视力和预防葡萄膜炎复发方面证据充分。如单种免疫抑制剂治疗效

下转第 6 版 ▶

心脏型白塞综合征

复旦大学附属华东医院 蔡剑飞 上海医学院 鲍华芳

心脏是白塞综合征 (Cardiac Behçet's syndrome, CBS) 的重要靶器官之一,常以瓣膜性心脏病、心内膜受累或冠状动脉血管炎等形式出现,其中主动脉瓣返流或脱垂最为常见。与血管型 BS 相似,CBS 同样具有种类繁多、表现多样的特点。

一、流行病学与分类特点

CBS 在 BS 患者中少见,CBS 文献报道患病率介于 1% ~ 6%。从复旦大学附属华东医院免疫风湿科自有 BS 数据库 (截至 2022 年 9 月) 统计,CBS 患者仅占总 BS 患者的 4.17%。不同于传统心脏疾病广泛分布于中老年的特点,CBS 累及人群以中青年为主,常累及男性患者,女性罕见。平均发病为 BS 首次发生溃疡后 (4.6 ± 1.2) 年,是一类较早出现的 BS 脏器损害。

二、临床特征

CBS 患者除反复口腔溃疡、外阴溃疡以外其余心脏损害相关临床症状不典型且多种多样。但严重的乏力似乎是所有 CBS 患者共有的表现。在疾病早期,患者症状隐匿,因此常被忽视。随着心脏损害逐步加重,患者逐步出现运动耐力短时间急剧下降,进而逐步出现胸闷、心悸、气促、端坐呼吸、水肿,甚至咯粉红色泡沫痰等症状。严重者可出现心绞痛、左心功能不全,偶尔可猝死。也有部分患者

首发表现为难以控制的心绞痛,甚至出现心肌梗死。而累及瓣膜的 CBS 患者常在较长时间内无症状,一旦发生心力衰竭,则进展迅速。出现典型的急性左心衰竭或出现肺水肿症状。

CBS 患者在心脏损害相关症状外仍然会表现出典型 BS 所共有的症状,如口腔溃疡、外阴溃疡、结节性红斑等,且心脏症状与 BS 经典症状发生时间呈明显相关,即反复口腔溃疡发作的患者心脏表现更为糟糕。值得注意的是,CBS 常与其他脏器累及相重叠,尤其常与血管型 BS 共同出现 (60%)。而与关节型、眼型、胃肠型、神经型 BS 重叠分别为 14.4%、11.1%、10%、8.9%、6.7%。

三、诊断与鉴别诊断

由于 CBS 目前定义范围广泛,实际是涵盖一大类疾病的总称。这导致诊断 CBS 需要同时结合 BS 与各心脏疾病的诊断标准共同诊断。因此,目前国际上共识认为 BS 相关心脏损害的诊断标准包含以下两个要点:首先是明确 BS 诊断;其次经相关影像学检查或有其他客观证据证实心脏损害及其症状由 BS 引起,且排除生理性或退行性病变,代谢性、肿瘤性、感染性疾病及其他结缔组织病。另一方面,目前对 CBS 的描述尚有争议。在 BS 诊断指南中,BS

相关心脏损害描述范围相对较小,仅包含了常见的内膜和心肌损害,而传导阻滞等一些少见表现并没有列入 BS 心脏损害范畴。因此 CBS 诊断过程最终仍有赖于多学科共同协作形成排除性诊断。值得注意的是,由于 CBS 仍属于风湿类疾病范畴,因此常表现为血沉异常持续性升高且难以控制。

四、治疗与预后

CBS 起病隐匿,患者至医院就诊时往往已表现为严重的左心衰症状。因此,及时、积极地对症治疗是拯救 CBS 生命最重要的治疗手段,尤其是面临发生严重左心衰的 CBS 患者,早期使用传统利尿、强心、扩冠等对症治疗可有效降低死亡率。而患者心衰控制平稳后,有效的 BS 免疫治疗可稳定 BS 继续进展,进而提高患者生存质量。另一方面,由于 CBS 常有包括严重的主动脉瓣反流、

冠状动脉狭窄等结构损害,因此在控制心衰后及时进行手术干预也是降低患者死亡率的重要手段。但在手术过程中,学界普遍存在免疫治疗药物是否停用的争论。在临床实践中,笔者确实发现术前、术后停用风湿科相关免疫抑制剂确实有一定好处,但停药带来更多的是原有 BS 疾病的高度活动、复发,进而造成远期恢复不尽如人意,甚至由于围术期 BS 高度活动而造成手术相关并发症包括瓣周漏、假性动脉瘤、伤口不愈合等不良事件频繁发生。基于上述原因,2020 年《中国白塞综合征中西医结合诊疗专家共识》建议通过持续而积极的免疫治疗能明显减少 CBS 患者术后并发症的发生。研究证实,术前及术后免疫治疗可有效改善 CBS 患者的预后,包括避免死亡、术后并发症及 CBS 复发。免疫治疗药物包含激素及传统免疫抑制剂 (如环孢素、环磷酰胺、硫唑嘌呤等),也包含新型的生物制剂 (肿瘤坏死因子- α 抑制剂) 和 JAK



蔡剑飞 主治医师

抑制剂 (托法替布,等)。

值得注意的是,CBS 患者中主动脉瓣病变的患者已形成更为丰富的治疗共识,在恰当的免疫治疗以外,恰当的手术方案也具有重要意义。由于 CBS 患者常以急诊形式进入医院,综合评估患者手术风险后,多数医生易选用传统单纯主动脉瓣置换术治疗 CBS 患者的主动脉瓣病变。但这种手术在 BS 患者术后中常并发严重的瓣周漏而不得不多次手术修补。基于此,随着手术技术的发展,目前多数学者更倾向选择 Bentall 术。华东医院通过分析 94 例 CBS 患者手术预后结果发现,Bentall 手术是主动脉瓣病变 BS 患者预后不良的独立保护因素。目前,通过良好的术前、术后免疫治疗控制炎症、适合的手术方案设计和对症支持治疗,多数患者预后良好。(图 1)

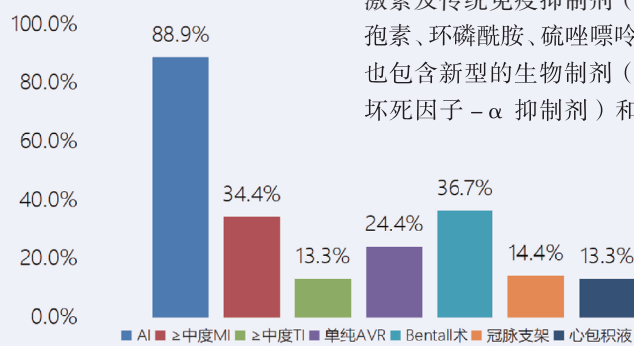


图 1 CBS 手术分布情况

肠型白塞综合征

华东医院风湿免疫科 叶京芬

肠型白塞综合征 (gastrointestinal Behçet's syndrome, GIBS) 是一种特殊的临床亚型,可在 BS 首发症状出现后 5~7 年出现。GIBS 的患病率在既往研究中差异较大,发生率范围在 3%~25%,男女比例相当,好发年龄为 20~50 岁。在临床表现方面,部分轻症患者缺乏消化道症状,易导致病情延误诊治而出现肠穿孔、肠出血或肠梗阻等严重并发症。

一、临床表现和实验室特征

GIBS 临床上除了具有反复口腔溃疡、生殖器溃疡、眼葡萄膜炎、心血管病变相应临床症状体征外,部分病程较长或者重症患者可出现腹痛、腹泻、便血、吞咽疼痛、胸骨后疼痛等非特异性临床表现,这部分患者不容易被漏诊;近 61.38% 的 GIBS 患者起病初期缺乏消化道症状和体征,早期不容易被发现,因前期延误治疗导致严重并发症的患者,例如肠出血、肠穿孔、肠梗阻、肠瘘或急性腹膜炎等并发症时可出现相应的临床症状和体征,预后较差;目前这部分患者主要依靠内镜检查手段明确,尤其是出现发热症状,合并外周血异常、ESR 和 CRP 升高的 BS 病例需要积极完善内镜或影像学检查。内镜下 GIBS 可累及整个消化管,以回盲部受累最多见,需要注意的是 GIBS 与其他的右下腹急腹症不同,在疾病活动期手术后易复发,故临床上对“急性右下腹痛”患者,需要追问有否“复发性口腔溃疡、外阴溃疡病史”,警惕 GIBS。

GIBS 缺乏特异性和灵敏性生物学标志物,确诊主要结合临床症状、内镜或影像学检查,外周血化验主要用于疾病鉴别诊断,以及在病程随访过程中常作为判断疾病活动程度的参考指标指导治疗方案的调整。

在血液学检查方面贫血是 GIBS 患者常见表现,占 60.38%,多表现为正细胞正色素性贫血,贫血程度与 GIBS 疾病活动度呈负相关;此外 BS 累及血液系统,表现为外周血 1~3 系下降,当出现红系受累亦可有贫血表现,这部分患者除了要调整治疗方案之外,还需要进一步完善骨髓穿刺、FISH 试验、流式细胞检测排查,例如骨髓增生异常综合征。ESR 与 GIBS 疾病活动度呈正相关,应及时复查内镜;高 CRP 亦可在 GIBS 病情活动度高时出现,尤其是 GIBS 出现严重并发症,如肠穿孔合并腹腔感染时。活动性 GIBS 患者的 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物水平均高于缓解期患者,对 BS 合并肠溃疡患者有一定预测价值,且在高凝状态的 BS 人群中,需要及时行下肢血管彩超对下肢静脉血栓进行排查。

粪便镜检可见红细胞、白细胞,隐血试验阳性,对于 GIBS 有一定提示作用。研究发现粪便中粪钙卫蛋白水平与 GIBS 疾病活动度呈正比,可以反映肠道炎症程度,具有无创的特点,在疾病动态随访过程中可作为优选指标。

内镜检查在 GIBS 诊断中发挥着至关重要的作用,尤其是伴有发热、外周血异常、高水平 CRP 和高水平 ESR 的病例。消化道溃疡可累及消化道的任何一个节段,单节段受累是 GIBS 消化道溃疡分布特点之一,其中回盲部居多 (54.21%),其次是上消化道 (31.5%)。病理方面,GIBS 内镜下活检少见血管炎症表现,而是以黏膜组织慢性炎症细胞,如淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞浸润为主要表现,而在部分 GIBS 手术病理中可见小血管炎症报道。此外,部分 GIBS 内镜下活检可以出现肉芽组织 (21.62%),这一部分患者需要结合肠外表现、内镜下溃疡宏观特点与

炎症性肠病患者相鉴别。

二、诊断

GIBS 系统性诊断主要借助于 1990 年的 BS 国际分类标准、2003 年日本修订的 BS 分类标准和 2013 年 BS 国际分类标准。系统症状符合 BS 诊断,并发现消化道有“典型”溃疡,排除其他疾病后考虑 GIBS。目前参考韩国 Cheon 率先提出的 GIBS 分类诊断的概念较多,即将有回盲部溃疡的患者分为明确 GIBS、可能 GIBS、疑似 GIBS 和不诊断 GIBS。随后研究验证发现,上述分类法的诊断敏感性为 98.6%,特异性为 83%,阳性预测值为 86.1% 和阴性预测值为 98.2%。

三、治疗与预后

目前,GIBS 尚无国际公认的诊疗指南,主要依据各地域临床专家的意见,经验性治疗,包括内科药物和外科干预两种方案。主要治疗目标是诱导维持症状缓解和黏膜愈合,减少复发、手术和不可逆肠道损害。日本炎症肠病研究协会于 2007 年率先发布 GIBS 治疗专家共识,并于 2014 年更新了共识,提出有较弱的循证数据支持抗 TNF- α 单克隆抗体在 GIBS 患者中的应用。但最新随访研究发现,34.12% 的 GIBS 患者应用激素联合免疫制剂和抗 TNF- α 治疗后未能达到内镜下黏膜愈合的目标,另有 18% 的 GIBS 患者在成功诱导黏膜愈合后 1 年内出现溃疡复发的情况。总体上,应用于 BS 系统症状的药物,同样也被应用于 GIBS 的治疗,包括糖皮质激素、柳氮磺吡啶、免疫调节剂,对于上述药物疗效欠佳、出现药物不良反应或病情严重的病例可选择合适的生物制剂,对于部分合并感染的病例可适当应用抗生素、益生菌等。

手术治疗通常仅推荐对各种药物治疗均无效或有严重并发症,如出血、穿孔、肠梗阻、窦道或瘘管形成的患者。通常右半结肠切除术、回盲部切除术和部分小肠切除术是最常采用的手术方式。GIBS 患者在何时选择手术及手术之后的内科干预对于疾病预后非常关键,围术期没有及时控制原发疾病炎症,术后容易导致刀口不愈合,甚至发生吻合口溃疡及肠道渗漏、穿孔和瘘管形成,部分患者需进行多次手术。另外,激素的使用也是导致外科医生对手术有所顾虑的原因之一。目前为止,关于 BS 的围术期管理还没有相关的国内外报道,本院风湿科和普外科合作下成功完成了 3 例 BS 肠病造口回纳术,术后随访患者恢复良好,对于 GIBS 合并肠穿孔、肠出血或肠梗阻时需要急诊手术;非急症患者需要控制原发疾病和适当减停药后择期手术;术后给予合理营养支持,减少 GIBS 患者手术风险和术后并发症。

预后呈现为两级分化模式,即大部分患者为轻度活动,少部分患者呈现重度活动。2 年和 5 年的复发率分别为 24.9%~28% 和 43%~49%。近期一项回顾性研究分析了 85 例 GIBS 患者经内科治疗后 1 年的随访结果发现,34.12% 没有达到内镜下黏膜愈合,另有 23.53% 患者未达到临床缓解的标准,在部分达到内镜下缓解人群中在长期随访过程中仍有 6.42% 出现溃疡复发,分析发现预后差的原因与依从性差、接受治疗前溃疡较大、炎症指标较高有关。



叶京芬 医师

◀上接第 5 版

果不佳可考虑增加剂量或换另一种免疫抑制剂,严重视网膜血管炎则可考虑联用两种免疫抑制剂。

3. 生物制剂在 BU 中的应用

部分 BU 患者对 GS 联合传统免疫抑制剂的应答不佳,病情无法达到缓解,此时生物制剂或联合传统治疗可被选择用于治疗 BU。目前已被报道用于治疗 BU 的生物制剂包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、干扰素 (IFN) α -2a、托珠单抗、苏金单抗、吉伏珠单抗、卡纳单抗、阿那白滞素、达克珠单抗。

(1) 抗 TNF- α 单抗在 BU 中的应用

2018 年 EULAR 明确提出抗 TNF- α 单抗是治疗 BU 的一线用药,且在难治性 BU 治疗中同样具有较好疗效。目前常用的抗 TNF- α 单抗有英夫利昔单抗和阿达木单抗,且两者在治疗普通 BU 方面疗效相似。2016 年美国 FDA 基于

2 次随机、双盲、安慰剂对照的真实世界研究结果,批准阿达木单抗用于治疗眼非感染性、感染性后和全葡萄膜炎。同时由日本和美国共同开展的使用英夫利昔单抗治疗 BU 的研究结果显示,使用英夫利昔单抗注射治疗后,所有类型的 BU 患者血清 TNF- α 水平均明显降低,并伴有视力的显著提高,且首次发作的患者疗效优于既往反复发作的 BU 患者。

(2) 干扰素 α 在 BU 中的应用

除 TNF- α 单抗之外,EULAR 同样推荐 IFN α 在 BU 治疗中可作为治疗药物应用,且效果与 TNF- α 单抗相似。但因所需剂量较大,应注意相关的副作用。我国的一项研究结果显示,用药后 35.7% 的眼睛标准视力表视力提高 > 2 行,联合治疗后 86.1% 的患者 GS 减量,32.9% 的患者 GS 减量至 ≤ 10 mg/d,2.9% 的患者停 GS,随访过程中未出现严重的药物不良反应。上述研究提示 IFN α -2a

是治疗传统免疫抑制剂疗效不佳的难治性 BU 的有效治疗手段并可有效减少葡萄膜炎的复发。

(3) 抗白细胞介素类生物制剂

一项多中心回顾性研究发现使用阿那白滞素和卡纳单抗治疗 BU,可使葡萄膜炎发作次数由治疗前每位患者每年发作 2 次减少至平均 2 年发作 1 次,且玻璃体混浊程度也有明显下降,使患者生活质量得到明显改善。一项小样本研究发现 IL-1 β 拮抗剂吉伏珠单抗治疗 BU 患者,眼内炎症在 4~21 天内完全消退,1 例患者在整个研究过程中都没有复发。一项多中心回顾性研究发现 IL-6 受体抑制剂托珠单抗可迅速减轻 BU 患者的眼部炎症,并维持长期缓解。

(4) 其他用于 BU 治疗的生物制剂

抗 CD20 药物-利妥昔单抗和抗 CD25 药物-达克珠单抗也被尝试用于 BU 的治疗。利妥昔单抗对 BS 的严重眼部受累有效,使用利妥昔单抗不联合传

统细胞毒性药物治疗 6 个月后总体疾病活动指数较细胞毒性药物治疗组显著改善。一项达克珠单抗治疗 BU 的随机双盲临床试验发现,达克珠单抗组的患者眼部复发率高于安慰剂组,所有接受安慰剂的患者随访 6 个月都逐渐减少了免疫抑制,而接受达克珠单抗治疗的患者仅 40% 减少了免疫抑制剂使用,达克珠单抗治疗 BU 无效。

4. 小分子靶向药物

托法替布 (JAK1/3 的抑制剂) 作为一种小分子靶向药物被发现可用于治疗多种自身免疫学疾病。本团队在既往的临床实践中使用托法替布治疗难治性 BU 患者发现,该药可以明显改善患者的最佳矫正视力,并降低葡萄膜炎炎症的活动度及减少后续的复发。

三、小结

总之,BU 缺乏特异的诊断标准及规范化的治疗策略,需要风湿科和眼科医师紧密合作,共同诊治。

独辟蹊径 精益求精

复旦大学附属华东医院风湿免疫科的学科发展

风湿免疫科是复旦大学附属华东医院内科中“最年轻”学科。2011年5月17日，管剑龙主任首次开设风湿免疫科门诊。2012年9月8日华东医院本部开设病房，最初床位8张。本科室以“白塞病”作为临床主特色，临床、教学、科研齐头并进，在学界和广大患者中得到了广泛认可和好评，其他风湿免疫疾病，包括长期不明发热、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、痛风、干燥综合征和系统性血管炎等常见风湿病、免疫性疾病也具有丰富的经验。

一、科室规模与人才培养

复旦大学附属华东医院风湿免疫科现有专科医师8名，包括主任医师（教授）2名、副主任医师（副教授）1名、主治医师5名。博士研究生导师1名、硕士研究生导师1名，在读博士研究生4名，硕士研究生1名，已毕业博士研究生5名，硕士研究生6名，住院医师规范化培训300人，病房专科护士16名。目前，开设普通门诊、专家门诊、特约门诊、特需门诊；另外还开设了免疫低下、老年风湿、痛风专病、关节炎专病、口腔溃疡专病门诊。近年门诊就诊人数20000人次/年，住院患者1000余人次/年，其中，2/3为白塞病患者。

复旦大学附属华东医院领导非常重视风湿免疫科的特色发展，住院病房一步一步扩大，目前拓展床位如下：7号楼16楼普通病房32张、5号楼特需病房3张、2号楼20楼综合内科老年风湿病房10张、6号楼2楼日间病房3张，总计48张。为广大风湿免疫病患者提供了有利的就医保障。本科室承担本科生、进修生、硕士研究生、博士研究生及规范化培训学员的带教工作。

二、白塞病数据库建设

2012年10月至2022年8月，复



旦大学附属华东医院率先提出白塞病分型精准治疗，效果显著。白塞病分型需要一系列指标评估，包括临床症状、口腔溃疡、结节性红斑、眼炎等等的形态、特点，结合相应内脏器官的化验、超声、磁共振、CT、内窥镜检查结果，甚至诊断性治疗观察，根据每个患者的具体情况而定。白塞病可以分为皮肤黏膜白塞病、眼白塞病、神经白塞病、肠白塞病、心脏白塞病、血管白塞病、血液白塞病、关节白塞病8型。其中，皮肤黏膜白塞病为基本表型，神经白塞病、血管白塞病和关节白塞病少数情况下可以与其他表型重叠，结合中西医结合治疗效果更好。收集住院检查资料完善白塞病患者血样和临床数据，10年来，白塞病住院5057例次，资料完整的1901例。

三、科学研究、论文著作

1. 白塞病分型诊断

通过白塞病大数据临床研究，将白塞病分为皮肤黏膜、眼、肠、心脏、血管、血液、神经和关节表型共8型。团队通过聚类分析将老年、成人及儿童白塞病做了分型分析，文章分别发表在 *Arthritis Res Ther*、*Mod Rheumatol* 及 *Clin*

Rheumatol 上；通过大样本的临床资料发现了白塞病的临床异质性。首先眼部白塞和肠道白塞是两种不同的临床表型，很少重叠（文章已发表在 *Arthritis Res Ther*），且肠道白塞患者的临床特点及肠镜特点均进行了详细总结（文章已发表在 *Orphanet J Rare Dis*）；其次，心脏白塞分析总结出治疗策略和结局预测因素的新见解；再次，白塞病数据库的临床资料总结发现，白塞病合并有血细胞异常、肠溃疡和8号染色体三体的患者，临床上具有相对独立的流行病学、发病机制、临床特征和不良预后，推断可能是一种少见的、独立的、难治性白塞病表型。管剑龙教授在《实用内科学》（第15、16版）、研究生教材《风湿内科学》和新书《白塞病新概念》中更新了白塞病定义，并率先提出分型诊断，精准治疗。

2. 临床与基础研究

十年来发表学术论文121篇，尽管科室人员较少，大约平均每月发表1篇论文。其中，临床研究白塞病分型（*Arthritis Res Ther*），2021年 *Nat Rev Rheumatol* 予以 highlight 述评，JAK 抑制剂托法替布治疗白塞病葡萄膜炎取得

了显著效果，刊登在 *Ann Rheum Dis* 上。

在白塞病促炎细胞因子、th17/treg 失衡、基因突变和外泌体等方面进行研究。最近，肠白塞患者的血浆外泌体可以诱导肠上皮细胞发生焦亡，通过高通量测序和扩大样本量验证发现，肠白塞患者血浆外泌体中的 miRNAs 与正常人存在差异，共发现15个差异表达的 miRNAs，其中 miR-141-3p 显著下调，与肠白塞患者的病情活动呈负相关，体外研究发现下调的 miR-141-3p 可以通过减少对 NLRP3 的靶向抑制进而促进焦亡通路的激活（相关文章发表在 *Clin Exp Rheumatol* 及 *Clin Rheumatol* 上）。

四、跨院区多学科协作

由于白塞病具有系统性累及的特点，在管剑龙教授的牵头下，2018年5月成立了“上海中西医结合学会白塞病多学科协作（MDT）学组”，专家团成员由来自华东、华山、儿科、仁济、九院、龙华、长海、长征、光华医院的风湿科、眼科、普外科、心外科、血管外科、神经内科、神经外科、皮肤科的28位教授组成。我科连续10年在每年的5月17日举办白塞病学术论坛，连续8年举办白塞病学习班（I类学分10分）。2016年，邀请 NIH 美国人类基因组研究所 Elaine F Remmers 教授和韩国釜山风湿病临床中心 Choong won Lee 教授前来做专题学术报告，内容涉及白塞病遗传学及临床研究开展等方面。2017年，邀请韩国亚洲大学微生物系 Seonghyang Sohn 教授做了《白塞病动物模型》学术报告。在2022年10月8日举办第十届“一带一路”华东白塞病学术论坛及白塞病国家级学习班。此次我们聚焦白塞病临床异质性的临床和基础研究，为分型诊治提供更为有力的理论基础。

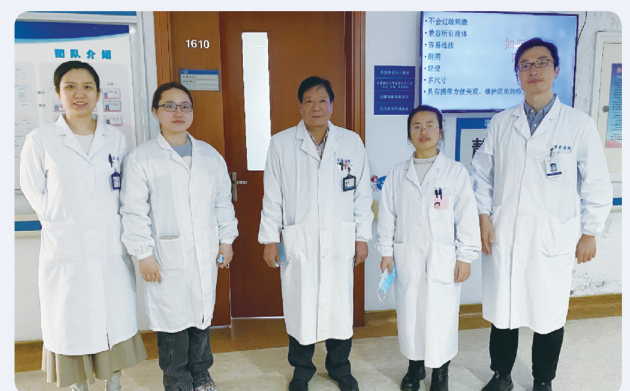
（申艳报道）

不同阵地 共同坚守

——记复旦大学附属华东医院风湿免疫科疫情中平凡的一天

2022年3月，面对突如其来的新冠肺炎疫情，上海陷入了一场没有硝烟的战争，疫情就是命令，所有医务人员在不同的岗位上参与这场战斗，众志成城。3月8日，华东医院风湿免疫科多名医生无法进入科室参加病房工作，或急诊调动，或下乡支援，或疫情隔离，管剑龙教授紧急调整工作安排，凌晨5点起床，6点便到达病房，带领邹医生和3位博士生查房，指导完成病房工作。7点管剑龙教授又尽快赶去浦东门诊部，他必须7:45准时开诊，因为门诊门口早已经聚满了从全国各地辛苦赶来的患者，有的患者为了早点到医院，甚至一夜未眠。管教授忙忙碌碌地看完上午门诊后，拿着早已凉透的盒饭，匆忙又赶回了总院，继续回到病房指导工作。这就是疫情下一名共产党员和医务

人员的平凡一天，义无反顾，时刻准备着。管剑龙教授在2003年作为主治医师时就曾赴小汤山医院救治72例SARS患者，这次新冠肺炎疫情刚暴发时就主动请缨，随时愿意支援抗疫前线。在他的领导下，华东医院风湿免疫科的每一位医生都全力以赴参与疫情防控工作，面对疫情常态化，积极配合医院完成科室常规工作，面对突发疫情时，不忘医者初心，勇担使命，明知艰难与风险，依然选择挺身而出。新冠肺炎疫情已经持续3年了，病毒的变异种类换了一个又一个，不变的是无数医务人员的坚守和对患者的责任心，愿今年是最后一个有疫情的寒冬，相信这场战争的胜利很快就会到来！



（罗丹报道）

2022年三八妇女节很特殊的一天

1. 管剑龙：浦东门诊	风湿免疫科病房：无人管理	7:05:
2. 邹峻：专家门诊		管剑龙赶赴浦东
3. 申艳：小区封闭	应急措施：	7:45：开诊
4. 马海芬：普通门诊	管剑龙+邹峻+博士生3位协助	
5. 叶京芬：婚假	5:00 闹铃起床	邹峻处理医嘱
6. 罗丹：东楼病房	6:00 到达医院	8:00：开诊
7. 建磊磊：急诊内科	6:00-6:30 汇报病史	
8. 蔡剑飞：下乡闵行	6:30-7:05 查房	下午：紧张工作就
9. 浦东普通门诊：暂停		绪

白塞综合征与妊娠

复旦大学附属华东医院风湿免疫科 罗丹



罗丹 主治医师

目前，白塞综合征（Behçet's syndrome, BS）患者妊娠期管理的数据仍有限。Merlino L 系统评价了妊娠可能对 BS 的影响，以及妊娠期和产褥期的潜在风险，发现目前很多研究对于 BS 与妊娠关系的看法并不一致，甚至相互矛盾，一些研究认为妊娠可能会加重疾病的症状，有些却认为可能会改善病情。多数学者认为血栓栓塞事件是 BS 患者在妊娠期和产褥期关注的主要问题。目前认为，BS 患者无妊娠禁忌，但需要妊娠期正确的管理方式，全程的密切随访至关重要，尽量降低母亲和胎儿面临的风险。

BS 患者妊娠期间，必须在风湿科和妇产科共同随访，密切监测病情。与红斑狼疮不同，BS 活动性与妊娠的关系并不能单一而论。外国学者 Jim Jadaon 曾通过研究表明，妊娠对 BS 病程没有显著不良影响，并可能起改善作用，但 BS 可能对妊娠产生不利影响，导致流产率、妊娠合并症发生率及剖宫产率均显著升高。也有研究发现 BS 患者在妊娠期病情多倾向于缓解，这可能与妊娠期免疫和内分泌系统发生变化有关，患者激素水平和细胞因子微环境发生改变，孕酮可抑制 T 细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的活性，雌激素可抑制 IL-12 的产生，并刺激 IL-10 的产生。Cantekin Iskender 的研究发现，约 60% 的患者在妊娠期间没有症状，仅 8% 的患者病情恶化，大多数症状仅表现为复发性口腔溃疡和生殖器溃疡。该研究同时发现，与正常对照组相比，妊娠期 BS 患者仅血管相关并发症发生率较高，死产、子痫前期、早产和宫内生长受限的发生率无差异；新生儿结局，与正常对照组也无明显差异。Tania Barros 等发

现大多数 BS 患者在妊娠过程中并未出现病情加重，两组早产、妊娠期糖尿病和子痫前期的发生率差异无统计学意义，但白塞患者组有较高的流产率和胎儿生长受限发生率，剖宫产率也显著高于对照组。

也有研究持不同观点，Gokcen Orgul 的分析数据发现，BS 患者如处于活动期并且接受秋水仙碱治疗，胎儿早产和低出生体重风险显著增加，这一研究证实了 BS 活动与妊娠之间存在相互影响。虽然不同的研究对于 BS 与妊娠关系互相之间的影响结论并不一致，但均充分说明了临床医生应注意 BS 患者妊娠期间病情监测，以减少产科并发症特别是血栓事件发生的风险。

有关风湿病患者妊娠期的用药问题的相关研究从未间断，特别是近几年生物制剂的应用越来越多，新药在妊娠过程中使用的安全性仍有待更多文献的支持和认证，目前 BS 患者妊娠期仍首选传统治疗药物。激素常用于控制病情活动，在常用的激素中，地塞米松可以通过胎盘屏障直接影响胎儿，不应用于妊娠期；泼尼松在经过胎盘屏障时被灭活，一般认为剂量控制在 30 mg/d 以内，对胎儿是较安全的，具体剂量根据病情而定。

EULAR 指南中指出的可用于妊娠期的药物包括羟氯喹、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司及秋水仙碱，以维持疾病缓解或控制病情活动。如病情严重，不得不使用环磷酰胺，为了患者的安全和避免出现畸胎，应考虑终止妊娠，同时应避免使用来氟米特、托法替尼及选择性 COX-2 抑制剂，除非未来进一步的循证医学依据。生物制剂的选择中，可继续使用胎盘通过率较低的肿瘤坏死因子抑制剂如依那西普，其他生物制剂如利妥昔单抗、托珠单抗、贝利木单抗等妊娠安全性相关文献目前十分有限，应尽量由其他药物代替。无论如何，BS 患者妊娠期药物的选择应在循证医学提供依据的前提下，充分权衡利弊，考虑到药物对胎儿影响的同时，也需要充分理解患者需求，尽量保障患者的最大化受益。

白塞综合征的鉴别诊断：副肿瘤天疱疮和克罗恩病

复旦大学附属华东医院风湿免疫科 马海芬



马海芬 主治医师

白塞综合征（BS）临床表现不典型，与多种疾病表现相似。因此鉴别诊断尤为重要，临床上 BS 常需与天疱疮、克罗恩病、Reiter 综合征、Sweet 综合征、肠结核、梅毒、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、钩端螺旋体病、多发性硬化症等疾病相鉴别。其中，以下两种疾病需要特别注意。

副肿瘤天疱疮（paraneoplastic pemphigus, PNP）是一种可危及生命的罕见的自身免疫性大疱性疾病，与潜在肿瘤相关，以自身抗体的出现为特征，常合并 PNP 的肿瘤有 Castleman 病、胸腺瘤、慢性淋巴细胞白血病等。PNP 的死亡率高达 90%，早期诊断并不容易。目前尚无 PNP

患病率的具体数据，它被认为是一种罕见的恶性肿瘤并发症。大部分 PNP 患者肿瘤发生在前，但约 30% 的患者先出现 PNP 的临床症状，之后再发现隐匿性肿瘤。PNP 临床表现多样，不同的自身抗体可引致不同的临床特征，多以皮肤、黏膜损害为首表现，常出现口腔广泛溃疡糜烂、外生殖器糜烂，亦可出现糜烂性眼结膜炎，易误诊为 BS。PNP 患者的口腔黏膜损害较 BS 患者范围广、表浅，形态不规则，多呈大片状、弥漫性，常可累及唇红（图 1）。有别于 BS 的典型溃疡，BS 患者口腔溃疡多为圆形或卵圆形，直径 2 ~ 15 mm 不等，周边红肿，中心凹陷、发白。PNP 患者眼部损害多为眼角、眼结膜或球结膜充血及溃烂，部分患者可能有瘢痕性睑结膜炎；而 BS 患者眼部损害为葡萄膜炎，以后葡萄膜炎或全葡萄膜炎为主，是一种反复发作的、难治性的致盲性眼病。大部分 BS 患者呈现出发作-缓解的长期过程，而 PNP 在未治疗情况下无明显的发作-缓解规律。PNP 起病急、病程短、进展快、预后差，常规治疗效果欠佳，用 BS 的发病特点

不能解释整个病程发展，诊断主要是通过皮肤活检病理和直接免疫荧光显示上皮基底膜上的 IgG 沉积，肿瘤细胞过度分泌细胞因子被认为是 PNP 产生自身抗体的机制，可能涉及体液免疫和细胞免疫的激活。早期诊断治疗有望改善预后，需积极寻找原发肿瘤。尚无确切的治疗手段，早期手术切除肿瘤是治疗的关键，大剂量激素联合丙种球蛋白仍是重要的治疗手段之一，可联合硫唑嘌呤、环孢素、甲氨蝶呤等应用。

克罗恩病（Crohn's disease, CD）常见的临床症状包括腹泻、腹痛、消化道出血、发热、体重减轻和易疲乏等，会严重影响患者生活质量。CD 肠外表现可有葡萄膜炎、皮肤红斑、黏膜溃疡及关节疼痛等，但一般无外阴溃疡。BS 是一种变异性血管炎，可累及多个脏器，胃肠受累约 14%。两者都是慢性免疫介导的炎症性疾病，临床上 CD 易与肠 BS 混淆，鉴别诊断较困难，需要从临床特征、影像学检查、内镜、病理等方面综合分析进行鉴别。内镜下表现在鉴别诊断中占重要地位，肠 BS 的内镜下溃疡特征是回盲部单发性原形或类圆形溃疡，溃疡面积较大，创面较深，边界分明（图 2），常为单节段受累；而 CD 溃疡呈跳跃性或节段性，早期呈鹅口疮样溃疡，随后溃疡增大、融合，形成纵行溃疡和裂隙溃疡，将黏膜分割呈鹅卵石样外观，可累及全消化道，常并发肠梗阻和瘘管。通过临床症状和 CT 造影有助于提高内窥镜对肠 BS 和 CD 的鉴别诊断能力。CD 的治疗以预防并发症，阻止疾病进展为主。主要治疗药物包括激素、TNF 抑制剂、5-氨基水杨酸及免疫抑制剂等，多达 2/3 的 CD 患者需要进行手术干预。



图 1 PNP 口唇糜烂、溃疡



图 2 BS 肠溃疡

风湿免疫专刊长期合作伙伴

